

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la

Recherche Scientifique

Université de Blida 1 Saad Dahleb (U.S.D.B.)



Faculté des sciences de la nature et de la vie

Département des sciences alimentaires

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master en

Spécialité : **Nutrition et diététique humaine**

Filière : **Sciences alimentaires**

Domaine : **Science de la nature et de la vie**

Thème

**Effet des acides gras polyinsaturés sur la balance
oxydant/ antioxydant**

Réalisé par :

BOUDJEMIA Taous

Soutenu le : 29 / 06 / 2021

Devant le jury composé de :

Présidente : GUESSAIBIA N. M.C.A. U.S.D.B.

Promotrice : AYAD A. M.C.B. U.S.D.B.

Examinatrice : AIT CHAUCHE F. S. M.C.B. U.S.D.B.

Année universitaire : 2020 / 2021

Remerciements

Je remercie tout d'abord ALLAH le tout puissant de m'avoir données la santé, la patience, la puissance et la volonté pour réaliser ce mémoire.

Mes remerciements vont également à ma promotrice pour son aide, sa patience et son engagement à ce travail.

Je remercie aussi la présidente des jurys Madame GUESSAIBIA Nadia d'avoir pris de son temps pour analyser et évaluer mon travail.

Ainsi qu'à Madame AIT CHAUCHE Ferial Sabrina pour le temps et l'effort qu'elle s'est fait pour analyser mon travail.

Je remercie également ma famille pour leurs soutiens inconditionnels.

Enfin, je remercie toute les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Tous

Dédicaces

Un rêve qui se réalise. Enfin ce mémoire achevé je le dédie aux personnes qui me sont chères, et sans lesquelles je ne saurais arriver où je suis.

A mon très cher père et ma brave mère, que Dieu les protège, qui ont tellement sacrifié pour mon éducation et qui m'ont toujours encouragé pour aller devant et suivre mes ambitions.

A mon mari Salim qui m'a été d'un grand soutien et qui été toujours présent pour le meilleur et pour le pire.

A mon adorable et très chère fille Anaïs qui est ma première motivation.

A mes frères : Remdhan, Madjid, Ahmed, Ferhat, Ghiles et mes sœurs : Ouiza, Farida et Ghania qui m'ont toujours soutenu et conseillé dans tous mes choix, vous êtes les piliers sur lesquels je repose. Je le dédie également à mon petit frère Ayemane, mon neveu Yani et mes nièces Alicia, imane, Yasmine.

A ma belle-mère qui me soutenait, ainsi qu'à ma belle-famille.

Tacous

Résumé

L'augmentation du stress oxydatif est impliquée dans la pathogenèse de nombreuses maladies dont le cancer, maladies cardio-vasculaires et certains troubles neurologiques. Les effets nocifs causés par les espèces réactives de l'oxygène (ERO) se produisent à la suite d'un déséquilibre entre la production et l'inactivation de ces espèces.

Les omégas 3 peuvent réduire le stress oxydatif et l'inflammation grâce aux résolvines et aux protectines qui sont biosynthétisées à partir de l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et du l'acide docosahexaénoïque (DHA). Elles jouent un rôle clé dans la phase de terminaison de la réponse inflammatoire, elles ont également la capacité d'activer les défenses antioxydantes de la paroi vasculaire et réduire la peroxydation lipidique et ainsi maintenir la capacité antioxydante totale des tissus.

Les acides gras oméga-3 peuvent être considérés comme des agents thérapeutiques alternatifs potentiels en raison de leurs propriétés antimicrobiennes et antioxydantes. Ils sont associés à des résultats bénéfiques pour la santé sociale, y compris la réduction des maladies cardiovasculaires et l'amélioration du développement du cerveau

Mots clés : acides gras polyinsaturés – oméga-3 – oméga-6 – stress oxydant - antioxydant – espèces réactives de l'oxygène.

Abstract

Increased oxidative stress is involved in the pathogenesis of many diseases including cancer, cardiovascular disease and some neurological disorders. The harmful effects caused by reactive oxygen species (ROS) occur as a result of an imbalance between the production and inactivation of these species.

Omega 3s can reduce oxidative stress and inflammation thanks to resolvins and protectins which are biosynthesized from EPA and DHA. They play a key role in the final phase of the inflammatory response, they also have the ability to activate the antioxidant defenses of the vascular wall and reduce lipid peroxidation and thus maintain the total antioxidant capacity of the tissues.

Omega-3 fatty acids can be considered as potential alternative therapeutic agents due to their antimicrobial and antioxidant properties. They are associated with beneficial social health outcomes, including reduction in cardiovascular disease and improved brain development.

Keywords : polyunsaturated fatty acids - omega-3 - omega-6 - oxidative stress - antioxidant - reactive oxygen species.

ملخص

تساهم الزيادة في الإجهاد التأكسدي في التسبب في العديد من الأمراض بما في ذلك السرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية وبعض الاضطرابات العصبية. تحدث الآثار الضارة التي تسببها أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) نتيجة عدم التوازن بين إنتاج هذه الأنواع وتعطيلها.

يمكن لأوميغا 3 أن تقلل من الإجهاد التأكسدي والالتهابات بفضل الريسولفين والبروتكتين التي يتم تصنيعها حيويًا من EPA و DHA. يلعبون دورًا رئيسيًا في مرحلة إنهاء الاستجابة الالتهابية، ولديهم أيضًا القدرة على تنشيط الدفاعات المضادة للأكسدة لجدار الأوعية الدموية وتقليل بيروكسيد الدهون وبالتالي الحفاظ على القدرة الكلية المضادة للأكسدة للأنسجة.

يمكن اعتبار أحماض أوميغا 3 الدهنية كعوامل علاجية بديلة محتملة بسبب خصائصها المضادة للميكروبات ومضادات الأكسدة. وهي مرتبطة بنتائج مفيدة على الصحة الاجتماعية، بما في ذلك الحد من أمراض القلب والأوعية الدموية وتحسين نمو الدماغ.

الكلمات المفتاحية: الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة - أوميغا 3 - أوميغا 6 - الإجهاد التأكسدي - مضادات الأكسدة - أنواع الأكسجين التفاعلية.

Titre	Page
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	1
Chapitre 1 : les acides gras polyinsaturés	
1. Généralités sur les lipides	3
1.1. Classification des lipides	3
2. Généralités sur les acides gras	4
2.1. Classification des acides gras	4
2.2. Nomenclature des acides gras	6
2.3. Les principales séries d'acides gras	7
2.3.1. Famille linoléique (n-6, oméga-6)	7
2.3.2. Famille alpha-linolénique (n-3, oméga-3)	8
3. Caractère essentiel des AGPI	9
4. Sources alimentaire	9
4.1. Acides gras saturés	9
4.2. Acides gras mono-insaturés	9
4.3. Acides gras polyinsaturés	9
5. Biodisponibilité des acides gras	11
6. Synthèse des acides gras polyinsaturés	13
6.1. Métabolisme des acides gras polyinsaturés	14
7. Apport nutritionnel conseillé	16
7.1. Pour le nouveau-né/nourrisson jusqu'à l'âge de 6 mois	16
7.2. Pour le nourrisson de plus de 6 mois, l'enfant et l'adolescent	17

7.3. Pour l'adulte	18
8. Rôles des acides gras polyinsaturés	19
8.1. Rôle structural : fluidité membranaire	19
8.2. Rôle de médiateurs lipidiques	20
8.3. Régulation de la transcription	20
8.4. Radeaux lipidiques	20
9. Importance du rapport n-6/n-3	21
Chapitre 2 : Le stress oxydant	
1. Définition de stress oxydant	23
2. Définition des radicaux libres	23
3. Les espèces réactives de l'oxygène	24
3.1. Définition des espèces réactives de l'oxygène	24
3.2. Les principales espèces réactives de l'oxygène dans la cellule	26
3.3. Sources de production des radicaux libres	26
3.4. Circonstance d'apparition des espèces réactives de l'oxygène	27
3.5. Principales cibles biologiques des espèces réactives de l'oxygène	27
3.5.1. Acides désoxyribonucléiques (ADN)	28
3.5.2. Protéines	28
3.5.3. Lipoprotéines	29
3.5.4. Lipides membranaires	29
4. Le système antioxydant	29
4.1. Système enzymatique	30
4.1.1. Catalase	30
4.1.2. Les superoxydes dismutases	30
4.1.3. Glutathion peroxydase (GPx)	30
4.1.4. Glutathion réductase (GR)	31

4.2. Système non-enzymatique	31
4.2.1. Les polyphénols	31
4.2.1. Les vitamines	32
4.2.1.1. La vitamine C	32
4.2.1.2. La vitamine E	32
4.2.1.3. La vitamine A	33
4.2.2. Les oligoéléments	33
4.2.3. La bilirubine	33
4.2.4. Glutathion réduit	34
4.2.5. Acide α -lipoïque	34
5. Implication du stress oxydant dans les pathologies	35
Chapitre 3 : Effet des acides gras polyinsaturés sur le stress oxydant	
1. Effet anti-inflammatoire des acides gras polyinsaturés	36
2. Effet défavorable de l'acide arachidonique	36
3. Effet des acides gras polyinsaturés sur le stress oxydatif et l'inflammation	36
3.1. Effet antioxydant des omégas 3	37
3.2. Capacité antioxydante des graines riches en oméga 3	37
3.3. Inhibition de la mort cellulaire	38
3.4. Effet des omégas 3 sur la peroxydation lipidique	39
3.5. Effet des omégas 3 sur les triglycérides	39
3.6. Inhibition du stress oxydant pulmonaire	39
3.7. Protection des érythrocytes	40
3.8. La prévention de l'obésité	40
3.9. Effet des omégas 3 sur le tissu cérébral	41
4. Effet paradoxale de la dose d'oméga 3	41

5. Efficacité des omégas 3 sur différent individus	41
Conclusion et perspectives	43
Références bibliographiques	45

Liste des abréviations

ADN : acide désoxiribo-nucléique

AFSSA : agence française de sécurité
sanitaire des aliments

AG : acide gras

AGE : acide gras essentiel

AGPI : acides gras polyinsaturés

AGPI-LC : acides gras polyinsaturés à
longue chaîne

ALA : alpha linoléique acid (acide alpha-
linoléique)

ANC : apports nutritionnels conseillés

ANSES : agence nationale de sécurité
sanitaire de l'alimentation, de
l'environnement et du travail

ARA : acide arachidonique

CAT : catalase

DGLA : acide dihomogamma-
linoléique

DHA : acide docosahexaénoïque

DPA : acide docosapentaénoïque

EPA : acide eicosapentaénoïque

ERN : espèces réactives de l'azote

ERO : Espèces réactives oxygénées

FRAP : ferric reducing/antioxidant
power

GPx : glutathion peroxydase

GR : glutathion réductase

GSH : Glutathion réduit

GSSG : Glutathion disulfide ou
glutathion oxydé

H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène

LA : linoléique acid (acide linoléique)

LDL : Light Density Lipoprotein

MDA : malondialdehyde

NADH : Nicotinamide adénine
dinucléotide, forme réduite

NADPH : Nicotinamide adénine
dinucléotide phosphate, forme
réduite

NOX : NADPH oxydase

O₃ : ozone

OA : acide oléique

PLs : phospholipides

RL : radicaux libres

SO : stress oxydant

SOD : superoxyde dismutase

XO : xanthine oxydase

Liste des figures

Figures	Titre	Pages
Figure 1	Classification simplifiée des lipides	4
Figure 2	Exemple des structures d'acides gras: saturé (acide palmitique), mono-insaturé: (acide oléique) et polyinsaturé (acide linoléique).	5
Figure 3	Acides gras avec des doubles liaisons en configuration <i>trans</i> (A) et <i>cis</i> (B)	6
Figure 4	Structure et nomenclature des acides gras polyinsaturés (AGPI) : Exemple des précurseurs de familles d'AGPI n-6 et AGPI n-3.	7
Figure 5	Digestion, absorption et transport des lipides	13
Figure 6	Voies métaboliques de conversion des acides linoléique et α -linoléique alimentaires en leurs acides gras polyinsaturés à longue chaîne	15
Figure 7	Effet des AGPI sur la fluidité membranaire	19
Figure 8	B. Translocation de protéines hors des radeaux lipidiques C. Formation de régions non radeaux dans les radeaux lipidiques D. Mouvement et agrégation des radeaux lipidiques.	21
Figure 9	La balance entre les systèmes de défenses antioxydants et la production d'ERO	23
Figure 10	Sites de production intracellulaire des radicaux libres	27
Figure 11	Effet des AGPI LC n-3 sur le remodelage de la membrane plasmique et la mort cellulaire induits par l'éthanol. A. Sans supplémentation en AGPI LC n-3. B. Avec supplémentation en acide docosahexaénoïque (DHA)	38

Liste des tableaux

Tableaux	Titres	Pages
Tableau I	Apports nutritionnels conseillés en acides gras polyinsaturés précurseurs et à longue chaîne pour le nouveau-né/nourrisson	17
Tableau II	Apports nutritionnels conseillés en acides gras polyinsaturés précurseurs et à longue chaîne pour le nourrisson de plus de 6 mois	17
Tableau III	Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) en acides gras pour un adulte consommant 2000 Kcal	18
Tableau IV	Rapport oméga 6/ oméga 3 dans plusieurs populations	22
Tableau V	Les espèces réactives d'oxygène et de nitrogène	25
Tableau VI	Exemples de pathologies liées au stress oxydatif	35

Introduction

Introduction

Ces dernières années, le mode de vie humain a énormément changé ainsi que nos choix et nos habitudes en matière de santé et de nutrition. Mais tant que ce développement a son côté positif, ses aspects négatifs sont devenus évidents, notamment l'amplification de la prévalence des pathologies liées au vieillissement tel que le cancer, le diabète et les maladies neuro-dégénératives **(Bouayed et Bohn, 2010)**.

Une augmentation exponentielle de l'incidence des maladies cardiovasculaires dans les années 60 mettait pression sur la communauté médicale et scientifique à trouver la cause de la propagation massive de ces maladies. Même si cela n'a été prouvé que dans les années 2000, les chercheurs associaient ces maladies à un changement important dans l'approvisionnement en nourriture des êtres humains. Ce changement était largement encouragé par la révolution industrielle et l'intensification du machinisme agricole rendant plus accessibles les huiles de graines de céréales riches en oméga-6 (n-6). De plus en plus, ces acides gras étaient introduits dans l'alimentation en même temps que la consommation d'oméga-3 diminuait, déplaçant ainsi le ratio entre les deux en faveur des oméga-6 **(Felix, 2018)**.

Les acides gras font actuellement l'objet d'une abondante littérature. Leurs qualificatifs de « polyinsaturés », « oméga 3 », ou « linoléiques conjugués » sont autant de termes à connotations positives utilisés en santé humaine. Une attention croissante est en effet portée aux « bonnes » et aux « mauvaises » sources d'acides gras pour l'homme **(Cuvelier et al., 2004)**.

Les acides gras oméga-3 sont essentiels non seulement pour une croissance et une maturité normales, mais aussi pour leurs effets positifs sur le cerveau, le cœur, les yeux, la peau, les articulations ainsi que l'humeur et le comportement. En outre, les acides gras oméga-3 sont impliqués dans la prévention des maladies coronariennes, de l'hypertension, du diabète, de l'arthrite, des maladies auto-immunes et du cancer. Ils possèdent de nombreuses activités biologiques, telles que l'anti-inflammatoire, antioxydant, antimicrobien, et neuroprotecteur **(Hashim et al., 2019)**.

Les êtres humains sont exposés quotidiennement à divers facteurs de stress oxydant (SO) tel que les processus métaboliques normaux ou d'autres facteurs omniprésents dans l'environnement, y compris les rayons ultra-violet, les allergènes et divers polluants tels

que, la fumée de cigarette et des hydrocarbures aromatiques polycyclique, qui peuvent amplifier la production des radicaux libres (RL) (**Bouayed et Bohn, 2010**).

Le milieu médical affirme qu'une augmentation de stress oxydant chez un individu peut être cause d'apparition de diverses pathologies comme les maladies cardiovasculaires, le cancer ou le diabète sucré (**Zbadi et al., 2018**).

Pour se prémunir contre ces pathologies, il est important de disposer de défenses antioxydantes adéquates pour désactiver les radicaux libres (**Najfi et al., 2017**), lesquelles doivent nous être apportées par une alimentation saine, particulièrement riche en fruits et en légumes. Actuellement, il existe un réel *consensus* scientifique sur le fait que, plus le statut en antioxydants d'un individu est bas, plus le risque de développer ces pathologies est élevé (**Bouayed et Bohn, 2010 ; Zbadi et al., 2018**).

Cependant la plupart des gens ne savent pas ce que signifie « une alimentation saine », « antioxydants » ou « acides gras polyinsaturés », pourquoi sont-ils indispensables ? Quels sont leurs effets biologiques ? Et quelle est la relation du rapport oméga 6/oméga 3 avec la prévention de plusieurs pathologies ?

Des questions sur lesquelles on va répondre dans ce travail de recherche bibliographique dans le but de déterminer l'effet des acides gras polyinsaturés sur le stress oxydant, ainsi que de vulgariser certains termes méconnus par les gens. Cette bibliographie est répartie en 3 chapitres :

-Chapitre 1 : Les acides gras polyinsaturés

-Chapitre 2 : Le stress oxydant

-Chapitre 3 : Effet des acides gras polyinsaturés sur le stress oxydant

Et se termine par une conclusion et perspectives.

Chapitre 1

Les acides gras polyinsaturés

1 Généralités sur les lipides

Alors que la plupart des familles de molécules de base du monde vivant sont définies par leurs structures chimiques, les lipides (du grec *lipos*, graisse) sont caractérisés par une propriété physique : la solubilité. Ce sont des composés à solubilité nulle ou faible dans l'eau mais par contre élevée dans les solvants organiques non polaires (méthanol, chloroforme, cyclohexane, éther éthylique, acétone...). Les termes d'huiles, beurres, graisses, cires ne désignent que leur état physique liquide ou solide à la température ambiante (**Chikhi et Bensegueni, 2006**).

Un lipide est une molécule :

- soit complètement apolaire (lipide neutre) ;
- soit bipolaire, molécule amphiphile (ou amphipathique), avec une tête polaire liée à une chaîne fortement apolaire (queue).

1.1 Classification des lipides

Selon la structure de leur squelette et d'après (**Marouf et Tremblin, 2009**), les lipides peuvent être classés en deux grandes catégories (lipides saponifiables ou insaponifiable) (figure1) :

- Les lipides à base d'AG sont également appelés « lipides saponifiables » ce groupe renferme :

-Les lipides simples regroupant des composés à base d'acides gras, on retrouve les acides gras eux-mêmes, les glycérides, les cérides et les stérides ;

-Les lipides complexes désignent les lipides phosphorés, les lipides azotés et les lipides soufrés.

- Les lipides à base d'isoprène appelés « lipides insaponifiables ». Ce dernier groupe renferme les lipides isopréniques qui sont divisés en trois catégories : les terpénoïdes, les stéroïdes et les vitamines liposolubles.

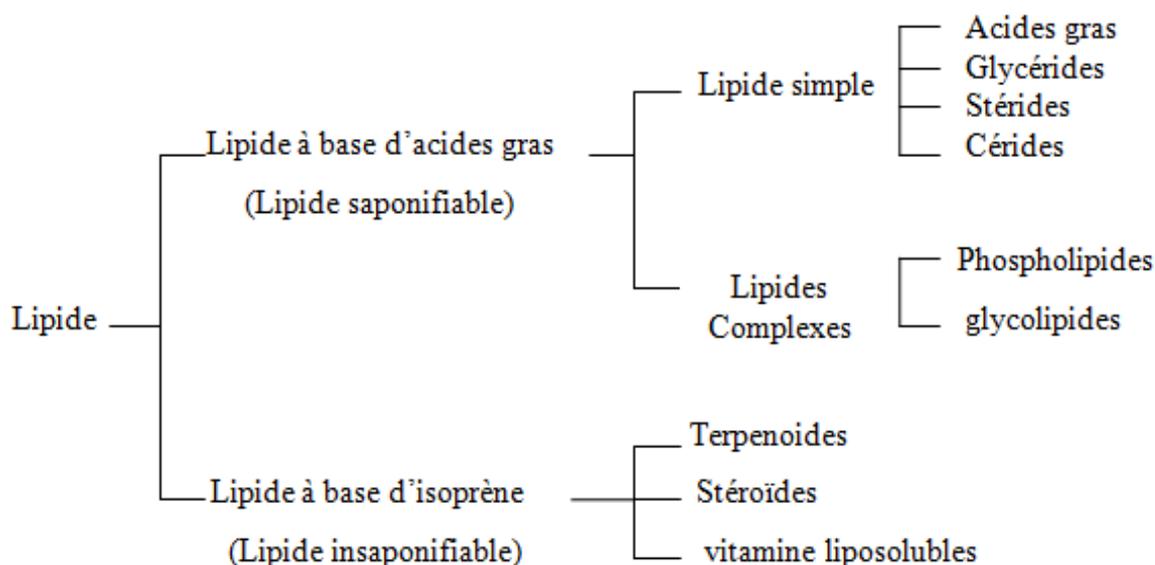


Figure 1: Classification simplifiée des lipides (Marouf et Tremblin, 2009).

2 Généralités sur les acides gras

Les acides gras sont des molécules hydrophobes, comportant une chaîne linéaire ou chaîne aliphatique de 4 à 32 atomes de carbone, avec une extrémité carboxylique et une extrémité méthyle. Ils appartiennent à la grande famille des lipides (Akoh et Min, 2002; Hennebelle, 2012).

2.1 Classification des acides gras

Les acides gras peuvent être classés selon plusieurs critères, comme la longueur de la chaîne aliphatique, le nombre, la position et la configuration des doubles liaisons.

- **La longueur de la chaîne aliphatique.** Les acides gras contenant au plus 4 atomes de carbone sont dits volatils. Ils sont appelés acides gras à chaîne courte lorsqu'ils ont entre 6 et 10 atomes de carbone. Ils sont appelés acides gras à chaîne moyenne entre 12 et 16 atomes de carbone et acides gras à chaîne longue lorsqu'ils ont plus de 16 atomes de carbone (Cuvelier et al., 2004)

- **Le nombre de doubles liaisons.** La chaîne aliphatique peut contenir ou pas des doubles liaisons. Lorsqu'elle n'en contient pas, on parle d'acide gras saturé dont la formule chimique générale est la suivante : $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-COOH}$. Les plus rencontrés sont l'acide palmitique (C16:0) (figure 2) et l'acide stéarique (C18 :0).

Lorsqu'elle en contient, on peut distinguer des acides gras mono-insaturés avec une seule double liaison de formule chimique générale $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_x-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_y-\text{COOH}$, et des acides gras polyinsaturés (AGPI) avec au moins deux doubles liaisons (Cuvelier et al., 2004) (figure 2).

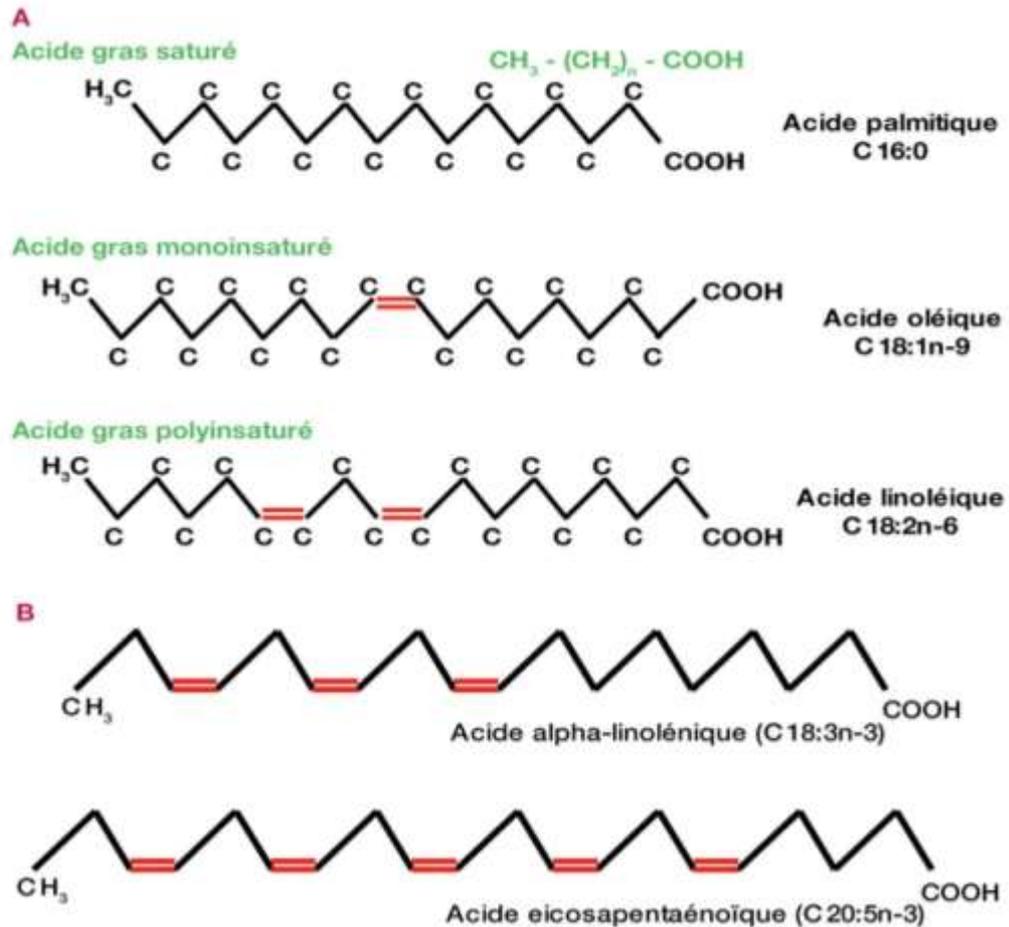


Figure 2: Exemple des structures d'acides gras: saturé (acide palmitique), mono-insaturé: (acide oléique) et polyinsaturé (acide linoléique). (Colette et Monnier, 2011)

• **La configuration des doubles liaisons.** S'agissant des acides gras insaturés, on distinguera en fonction de la configuration des doubles liaisons dans l'espace les acides gras *cis* et les acides gras *trans*. Ces appellations sont fonction de l'organisation des atomes d'hydrogène autour des doubles liaisons carbone-carbone. Lorsque les hydrogènes sont du même côté de la double liaison, on parle d'acide gras *cis*, et lorsqu'ils sont de part et d'autre de la double liaison, on parle d'acide gras *trans* (Colette et Monnier, 2011). Ces configurations sont représentées à la figure 3.

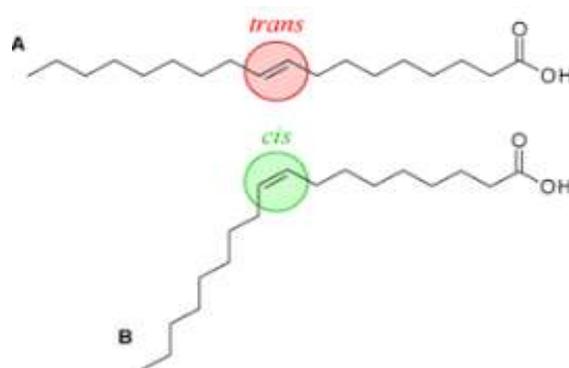


Figure 3: Acides gras avec des doubles liaisons en configuration *trans* (A) et *cis* (B) (Cuvelier et al., 2004).

Cependant pour les AGPI, les doubles liaisons ne sont que rarement conjuguées et sont séparées par un groupement méthylène (-CH=CH-CH₂-CH=CH-). Les acides gras existent généralement dans l'alimentation dans une configuration *cis* (ou *Z*) qui peut évoluer vers une configuration *trans* (ou *E*) après transformation ou oxydation. Dans la nature, plus de 150 acides gras différents ont été identifiés et ils sont caractérisés pour la plupart par un nombre pair d'atomes de carbone dont les plus abondants sont de type C16 et C18. (Bolea , 2019).

2.2 Nomenclature des acides gras

Différentes nomenclatures sont employées pour désigner le nombre et la position des doubles liaisons.

Dans la classification de l'UICPA (Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée), le carbone numéro 1 est celui porté par la fonction carboxylique, et le dernier est celui à l'autre bout de la chaîne. Le deuxième carbone est appelé α , le troisième β , et le dernier ω . Les nutritionnistes quant à eux considèrent le carbone ω comme étant le premier, et c'est de là qu'est née la nomenclature dite ω . Selon la nomenclature oméga, on peut distinguer les acides gras oméga 3 (ω -3) et les acides gras oméga 6 (ω -6). Les ω -3 ont leur première double liaison située entre le troisième et le quatrième carbone en partant du méthyle terminal ; les ω -6 ont leur première double liaison située entre le sixième et le septième carbone en partant du méthyle terminal (Mekoudjou, 2018).

2.3 Les principales séries d'acides gras

Parmi les AGPI, il existe deux familles d'AG nommées famille des oméga-3 ou n-3 et famille des oméga-6 ou n-6. Les précurseurs de la famille des oméga-3 et oméga-6 sont respectivement l'acide α -linoléique (ALA, C18:3 n-3) et l'acide linoléique (LA, C18:2 n-6) qui sont représentés dans la figure 4. Ces précurseurs peuvent être allongés et désaturés en leurs dérivés à longue chaîne en particulier : l'acide arachidonique (ARA, C20:4 n-6), l'acide eicosapentaénoïque (EPA, C20:5 n-3), l'acide docosapentaénoïque (DPA C22:5, n-3) et l'acide docosahexaénoïque (DHA, C22:6 n-3). (Latreille J. 2013).

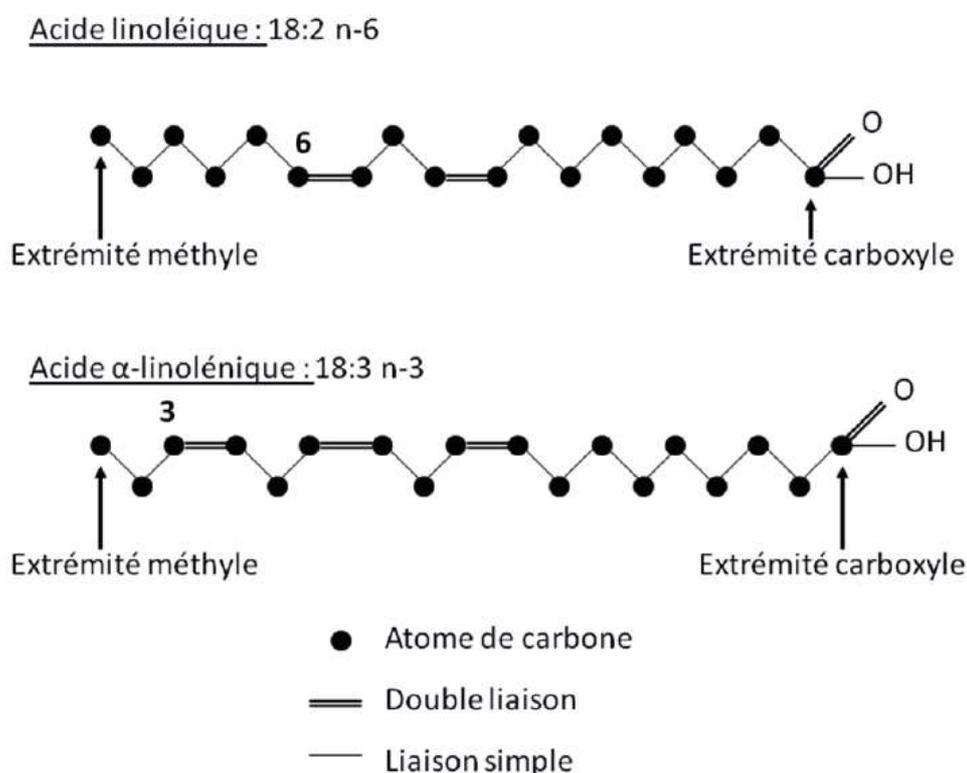


Figure 4: Structure et nomenclature des acides gras polyinsaturés (AGPI) : Exemple des précurseurs de familles d'AGPI n-6 et AGPI n-3. (Hennebelle M. 2012).

2.3.1 Famille linoléique (n-6, oméga-6)

L'acide linoléique, dont le nom vient du grec *linon* qui désigne les plantes de la famille du lin, est un acide gras constitué de 18 atomes de carbone et deux doubles liaisons. Il est l'acide gras parent d'une famille en n-6 ou en omega-6, qui compte six acides gras en tout : (Mendy, 2017).

- l'acide linoléique C18:2 *n*-6,
- l'acide gamma-linolénique C18:3 *n*-6,
- l'acide dihomo-gamma-linolénique ou DGLA C20:3 *n*-6,
- l'acide arachidonique ou ARA C20:4 *n*-6,
- l'acide adrénique C22:4 *n*-6,
- et l'acide docosapentaénoïque, ou DPA, C22:5 *n*-6.

Traditionnellement, l'acide gras parent de la famille linoléique, à savoir l'acide linoléique, est d'origine végétale. La synthèse endogène des membres de cette famille est possible à partir de l'acide linoléique C18:2 *n*-6, mais il existe également des sources animales qui viennent en complément chez les omnivores (Mendy, 2017).



⇒ Elongation

→ Désaturation

2.3.2 Famille alpha-linolénique (*n*-3, oméga-3)

L'acide alpha-linolénique est un acide gras polyinsaturé à 18 atomes de carbone et trois insaturations, parent d'une famille d'acides gras polyinsaturés en oméga-3.

Il est transformé sans difficulté en ses dérivés, sous réserve néanmoins d'un taux ne dépassant que de peu 2 à 2,5 % de l'apport énergétique total (Mendy, 2017).



Comme dans la famille linoléique, l'acide gras parent est traditionnellement d'origine végétale, mais certains de ses dérivés font partie intégrante du monde animal.

3 Caractère essentiel des AGPI

Contrairement aux précurseurs d'autres familles minoritaires d'AGPI, les omégas 7 (n-7) et les omégas 9 (n-9) qui peuvent être synthétisés par l'organisme, les précurseurs de ces 2 familles, (l'acide linoléique (n-6) et l'acide α -linoléique (n-3)), ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme, ils doivent être apportés par l'alimentation (**Lavaille et Laye, 2010**), ils sont dit essentiels.

La synthèse des acides gras à longue chaîne des deux familles (n-3 et n-6) étant peu efficace, il a été défini que l'ARA (C20:4 n-6), l'EPA (C20:5 n-3), et le DHA (C22:6 n-3) sont des acides gras essentiels (**Bolea, 2019**).

4 Sources alimentaires

4.1 Acides gras saturés

Les acides gras saturés les plus fréquemment rencontrés sont l'acide palmitique (C16:0), l'acide stéarique (C18:0), l'acide laurique (C12:0) et l'acide myristique (C14:0) que l'on retrouve dans les graisses animales (beurre, fromage, saindoux, lard, suif, huile de poisson...) et également dans certaines matières grasses végétales (huile de noix de coco, beurre de cacao, huile de palme) (**Latreille, 2013**).

4.2 Acides gras mono-insaturés

L'acide oléique (C18:1 n-9) est l'acide gras mono-insaturé le plus largement représenté. Des quantités importantes d'acide oléique sont présentes dans les huiles végétales notamment l'huile d'olive, huile d'arachide et l'huile de sésame, les oléagineux (noix de macadamia, noisette, noix de cajou, amande), dans les fruits (avocat, olive) et également dans les graisses animales comme la graisse de canard et le saindoux. L'acide palmitoléique (C16:1 n-7), qui est représenté en quantité moindre que l'acide oléique, est présent de façon importante dans les huiles de poisson (**Latreille, 2013**).

4.3 Acides gras polyinsaturés

Parmi les AGPI, l'acide linoléique (LA, C18:2 n-6) est le plus abondant dans l'alimentation. Les sources importantes sont les huiles végétales, notamment l'huile de tournesol et l'huile de maïs. L'acide α -linoléique (ALA, C18:3 n-3) est également

largement rencontré dans la nature. Les aliments riches en acide ALA sont les huiles végétales hautement insaturées, dont l'huile de colza et l'huile de soja, et les noix. Les produits laitiers sont également des sources significatives d'ALA ainsi que les légumes verts malgré leur faible contenu en lipides (**Latreille, 2013**).

Les principales sources d'acide arachidonique (AA, C20:4 n-6) sont les oeufs, les viandes et la charcuterie. Enfin, les acides gras à longue chaîne de la famille des omégas 3 sont présents en quantité importante dans les poissons, crustacés et produits animaux autres que les produits laitiers. Les poissons et les crustacés sont les sources principales de l'acide eicosapentaénoïque (EPA, C20:5 n-3) et de l'acide docosahexaénoïque (DHA, C22:6 n-3).

L'acide docosapentaénoïque (DPA, C22:5 n-3) est également trouvé en quantité importante dans la viande et la charcuterie (**Latreille, 2013**).

Les acides gras polyinsaturés à moins de 18 atomes de carbone sont absents ou présents en quantités extrêmement faibles dans les graisses végétales et animales, mais les acides gras en C14 et en C16 ont été mentionnés dans les huiles d'animaux marins (**Cuvelier et al., 2004**).

Les acides gras polyinsaturés les plus importants et les plus répandus sont l'acide linoléique (C18 : 2(9,12)) et l'acide α -linoléique (C18 : 3 (9,12,15)).

L'acide linoléique est l'acide gras polyinsaturé le plus distribué et le plus abondant. Il est également un acide gras essentiel. Présent dans les huiles végétales, sa teneur moyenne varie : 40% dans l'huile de tournesol, 52% dans l'huile de coton, 51 % dans l'huile de soja, 58 % dans l'huile de maïs, 41 % dans l'huile de sésame (**Cuvelier et al., 2004**).

L'acide α -linoléique est également largement rencontré dans la nature, surtout comme composant majeur des huiles végétales hautement insaturées. Lorsque sa teneur atteint 35 %, l'huile n'est plus considérée comme une huile comestible mais est dite siccative, c'est-à-dire accélérant le séchage des vernis et des peintures. L'huile de lin en contient 53% (**Cuvelier et al., 2004**). La teneur dans les graisses animales est relativement faible (moins de 1 %), excepté chez le cheval au pâturage (10 %).

L'acide α -linoléique est l'apanage de plusieurs huiles végétales : huile de lin (55 % des acides gras), huile de perilla (55 %), huile de cameline (35 %), huile de pourpier (32 %), huile de pepins de cassis (29 %), huile de salicorne (28 %), huile de moutarde

(12,5 %), huile de noix (10 %), huile de colza (9,9 %), huile de soja (7,8 %) (**Mendy, 2017**).

L'acide arachidonique (C20: 4(5,8,11,14)) se rencontre quant à lui dans les graisses d'origine animale; il constitue moins de 1% du lard et du suif.

Enfin, les acides gras polyinsaturés à plus de 4 doubles liaisons, tels que le C20: 5(5,8,11,14,17) (EPA), le C22 : 5(4,8,12,15,19) (DPA) et le C22 : 6(4,7,10,13,16,19) (DHA), sont présents dans les huiles marines. Le C20 : 5 et le C22 : 6 peuvent être isolés à partir de l'huile de hareng ou de foie de morue, où leurs teneurs atteignent 9 %, tandis que le C22 : 5 se rencontre dans presque toutes les huiles d'origine marine (**Cuvelier et al., 2004**).

L'EPA (C20:5 *n*-3) et le DHA (C22:6 *n*-3) caractérisent le monde aquatique des poissons et assimilés. Leur aliment principal : le plancton qui en est le principal régulateur. Le monde terrestre est pour sa part structuré autour de l'acide dihomogamma-linolénique ou DGLA, de l'acide arachidonique (le C20:4 *n*-6, équivalent de l'EPA C20:5 *n*-3 des poissons) et de l'acide adrénique C22:4 *n*-6. Le DHA est le seul acide gras en C22:6 *n*-3 réellement commun aux deux mondes (**Mendy, 2017**).

5 Biodisponibilité des acides gras

Les mécanismes de digestion, absorption et transport des lipides sont adaptés à leurs caractéristiques hydrophobes, apolaires et très peu solubles dans l'eau (**Latreille, 2013**).

La dégradation des lipides commence dans la cavité buccale sous l'action d'une enzyme salivaire : la lipase salivaire. Puis, ils subissent dans l'estomac un brassage en présence d'acide chlorhydrique. Les lipides sont alors mélangés à l'eau en une émulsion avant d'être évacués vers le duodénum où la bile sécrétée par le foie et constituée par ses sels biliaires va permettre de fractionner les grosses gouttelettes en petites gouttelettes entourées de bile (Figure 5). Dans les intestins, les triglycérides sont ensuite hydrolysés par la lipase et la colipase du pancréas qui libèrent des monoglycérides et des acides gras libres absorbables (**Latreille, 2013**).

Les phospholipides sont hydrolysés par la phospholipase A2 qui libère les acides gras et les lysophospholipides. Enfin le cholestérol estérifié sera hydrolysé par la cholestérol-estérase.

Les monoglycérides, les acides gras libres, les lysophospholipides et le cholestérol libre participent à la formation des micelles mixtes qui permettent le passage en milieu hydrophile de substances lipophiles vers la bordure en brosse par endocytose. Les micelles sont endocytées dans le jéjunum. Les acides gras à chaîne courte et moyenne ($C \leq 10$) sont directement absorbés par diffusion passive et transportés rapidement par l'albumine via la veine porte jusqu'au foie où ils sont métabolisés (**Latreille, 2013**).

Les monoglycérides, les acides gras libres, les lysophospholipides et le cholestérol libre quittent les micelles pour entrer dans les entérocytes. Les acides gras à longue chaîne ($C > 10$) sont trop lipophiles pour être directement sécrétés dans la circulation. Ils seront resynthétisés en triglycérides, phospholipides et cholestérols estérifiés dans le reticulum endoplasmique de la cellule, puis combinés à une protéine (béta-lipoprotéine) pour former les chylomicrons pour être transportable dans le sang. Les chylomicrons quittent l'entérocyte par exocytose, pénètrent dans les chylifères des villosités intestinales et empruntent le système lymphatique pour gagner la circulation sanguine au niveau de la veine sous-clavière gauche. Lorsque les chylomicrons atteignent les capillaires des tissus périphériques, les triglycérides sont hydrolysés en glycérol et en acides gras non estérifiés puis stockés dans le tissu adipeux, ou utilisés comme substrat énergétique dans les cellules musculaires. Les triglycérides et les esters de cholestérol résiduels qui n'ont pas été utilisés forment les lipoprotéines rémanentes qui sont captées par le foie.

Dans des circonstances normales, 95% des lipides alimentaires peuvent être digérés et absorbés par notre système digestif (**Latreille, 2013**).

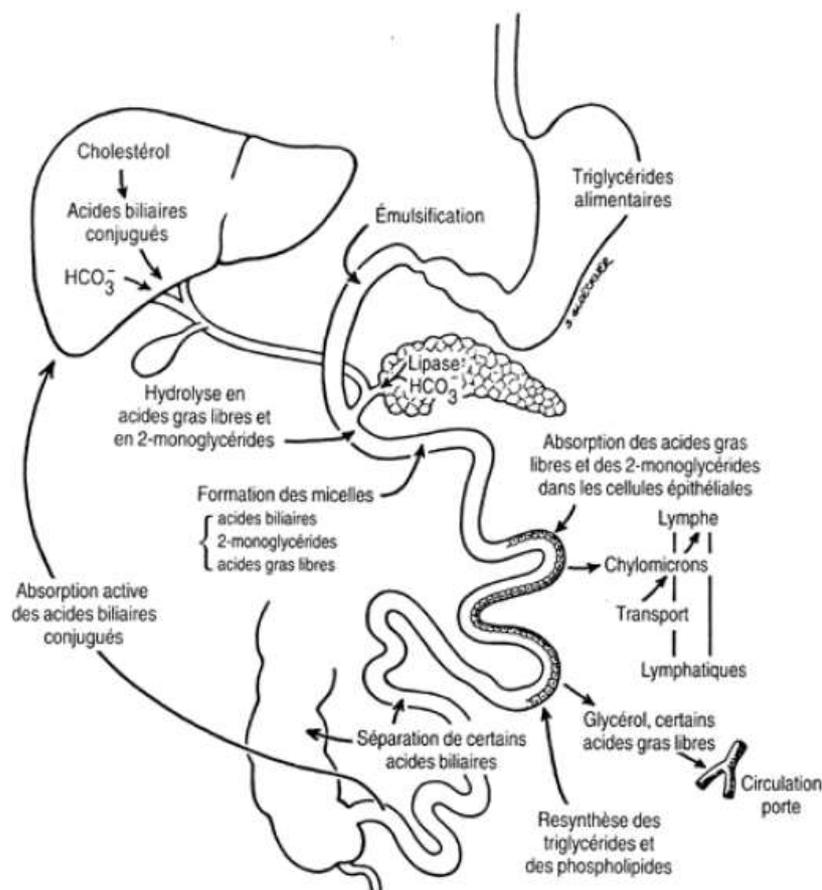


Figure 5: Digestion, absorption et transport des lipides (Latreille, 2013).

6 Synthèse des acides gras polyinsaturés

Les principaux acides gras polyinsaturés proviennent de l'acide oléique (OA, 18:1 n-9) après une suite d'élongation et de désaturation. L'acide linoléique (LA, 18:2 n-6) et l'acide α -linoléique (ALA, C18:3 n-3) qui ne peuvent pas être synthétisés par l'homme, sont dits acides gras « indispensables », et doivent être apportés par l'alimentation. Il n'existe pas d'interconversion entre les deux familles. Elles partagent par ailleurs les mêmes enzymes pour métaboliser leurs acides gras à longue chaîne et entrent donc en compétition. Leurs dérivés, les acides gras à longue chaîne, sont considérés comme des acides gras « conditionnellement indispensables » puisque l'homme peut les synthétiser s'il dispose des acides gras précurseurs indispensables. Néanmoins, la conversion de LA et ALA en dérivés est peu efficace chez l'homme adulte. Des apports adéquats en AGPI à longue chaîne semblent donc importants pour maintenir un fonctionnement optimal des cellules (Latreille, 2013 ; Mendy, 2017).

6.1 Métabolisme des acides gras polyinsaturés

Une fois que LA et ALA ont été obtenus dans l'alimentation, ils peuvent être convertis en acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI-LC) C20 et C22 des séries n-6 et n-3 par le biais d'une série de réactions alternant désaturation et élongation (figure 6) localisé au niveau du réticulum endoplasmique de la cellule. Le mécanisme ne requiert que des $\Delta 6$ -désaturases et $\Delta 5$ -désaturases, une élongase du système microsomal et une étape de raccourcissement de la chaîne comprenant une β -oxydation dans les peroxysomes (Sprecher, 2002).

La première étape est la création d'une double liaison en position $\Delta 6$ du LA et de l'ALA grâce à la $\Delta 6$ -désaturase, suivie d'un allongement de chaîne avec deux nouvelles unités carbonées sous l'effet de l'élongase, et l'insertion d'une autre double liaison en $\Delta 5$ par la $\Delta 5$ -désaturase pour former les acides arachidonique (20:4n-6 ou ARA) et eicosapentaénoïque (20:5n-3 ou EPA), respectivement. La deuxième étape voit l'allongement de l'ARA et de l'EPA avec deux unités carbonées supplémentaires pour donner 22:4n-6 et 22:5n-3 (DPA n-3), respectivement. Un allongement supplémentaire de 22:4n-6 et 22:5n-3 avec deux carbones produit 24:4n-6 et 24:5n-3, respectivement. Ces AGPI C24 sont alors désaturés par la $\Delta 6$ -désaturase pour obtenir 24:5n-6 et 24:6n-3. Il s'agit de la même enzyme désaturase qui permet la désaturation du LA et de l'ALA (D'andea et al., 2002).

Le docosahexaénoïque (DHA) est formé à partir de 24:6 n-3 par perte de deux carbones de la chaîne carbonée au cours d'un cycle de β -oxydation peroxysomale. Ce même mécanisme de raccourcissement de chaîne permet d'obtenir 22:5 n-6 à partir de 24:5 n-6. Les deux mécanismes sont mutuellement indépendants, et il n'y a pas de réactions croisées (Mendy, 2017).

Cependant, comme ces mécanismes font appel aux mêmes enzymes, les deux séries sont concurrentes en termes de conversion. Puisque l'acide linoléique est le principal AGPI dans l'alimentation humaine et que les apports en ALA sont généralement bas, les concentrations plasmatiques et cellulaires d'AGPI-LC n-6 dérivés de l'acide linoléique tendent à être supérieures à celles des AGPI-LC n-3 (Mendy, 2017).

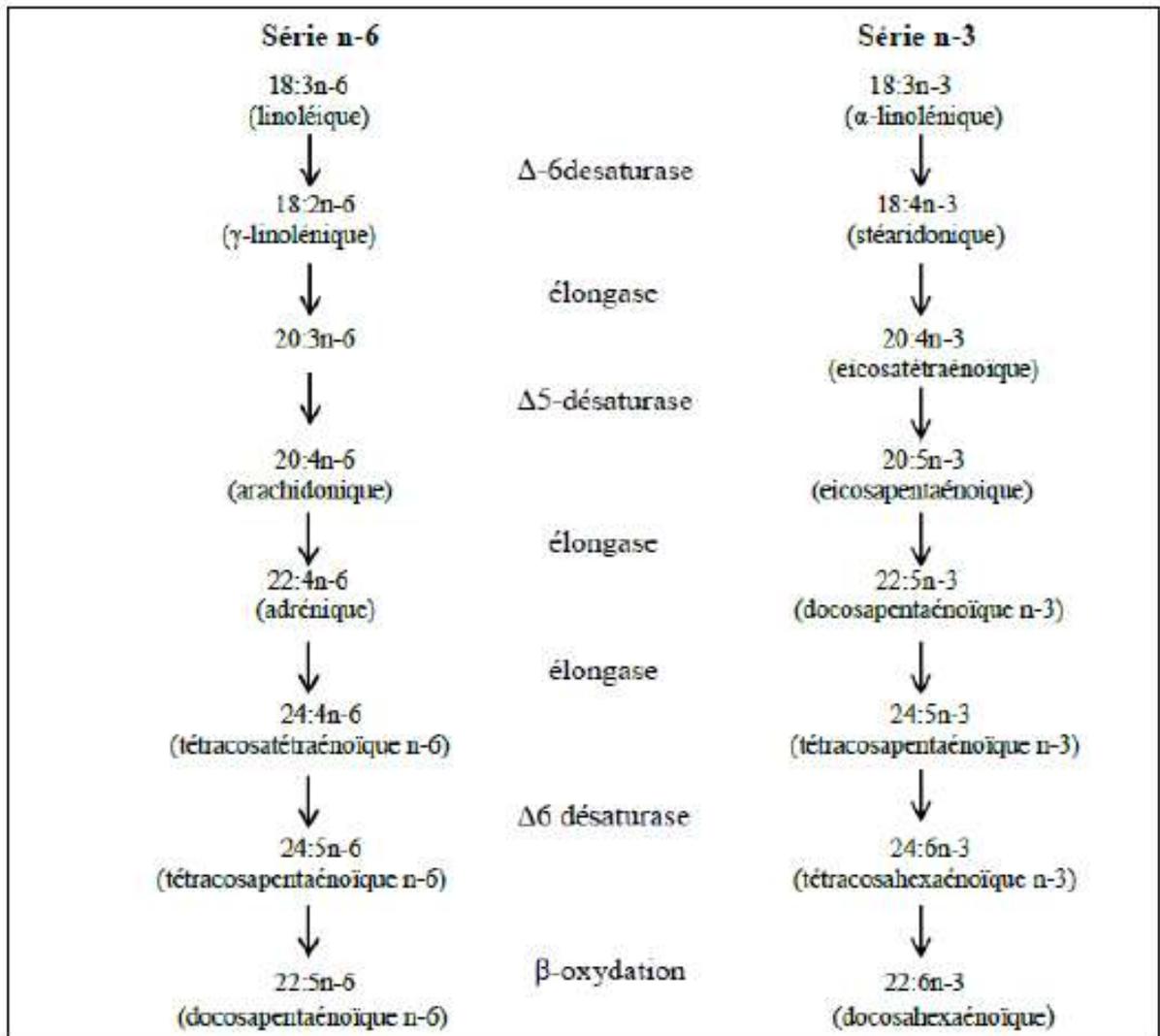


Figure 6: Voies métaboliques de conversion des acides linoléique et α -linoléique alimentaires en leurs acides gras polyinsaturés à longue chaîne (Dalongeville et al., 2010).

7 Apport nutritionnel conseillé

Sur la base de données bibliographique acquise à partir d'études épidémiologiques ainsi que sur des modèles animaux et in-vitro, l'agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA), maintenant désignée sous le nom de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), a mis à jour en 2010 les valeurs des apports nutritionnels conseillés (ANC) pour les AG. Ces recommandations nutritionnelles sont basées sur le calcul des besoins physiologiques de chaque classe d'AG tout en considérant leurs implications physiopathologiques. Ces ANC définissent, en tenant compte de l'âge et de l'état physiologique du sujet, une fourchette d'apport pour les acides gras totaux ainsi que des valeurs d'apport en précurseurs LA et ALA et de l'ensemble des AGPI-LC, comprenant notamment le DHA. Ces données sont présentées dans le Tableau 1.

7.1 Pour le nouveau-né/nourrisson jusqu'à l'âge de 6 mois

Concernant l'acide linoléique, plusieurs groupes d'experts et diverses réglementations, dont celles de la France, ont proposé des recommandations fixant un apport minimum de 2,7 % de l'AE. Cette valeur est retenue comme ANC de l'acide linoléique par l'Afssa.

Quant à l'ANC de l'acide alpha-linolénique, l'Afssa retient une valeur minimale de 0,45 % de l'énergie (soit 1 % des AG totaux des lipides du lait), 1,5 % représentant une valeur au-delà de laquelle il n'y a pas d'intérêt nutritionnel supplémentaire. De façon cohérente avec les diverses recommandations internationales actuelles, l'ANC pour le DHA est fixé à 0,32 % des AG totaux.

Par ailleurs, l'apport en DHA doit être équilibré avec celui de l'acide arachidonique (0,5 % des AG totaux) pour éviter un déficit en ce dernier chez le nourrisson. Enfin, l'apport en EPA doit être inférieur à celui du DHA. Ces données sont représentées dans le tableau 1.

Tableau I : Apports nutritionnels conseillés en acides gras polyinsaturés précurseurs et à longue chaîne pour le nouveau-né/nourrisson (Avis du 1^e mars 2010 de l’AFFSA)

	Acide linoléique (18 :2n-6)	Acide alpha- linoléique (18 :3n-3)	Acide arachidonique (20 :4n-6)	Acide docosahexaénoïque (22:6n-3)	AGPI n-3 à longue chaîne (EPA + DHA)
Nouveau-né/nourrisson (6 premiers mois)	2,7 % AE	0,45 % AE	0,5% AGT	0,32% AGT	EPA < DHA

Les valeurs sont exprimées en % de l’apport énergétique (AE) ou en pourcentage des acides gras totaux (AGT) pour un lait apportant, pour 100 ml reconstitués, 70 kcal et 3,4 g de lipides totaux

7.2 Pour le nourrisson de plus de 6 mois, l’enfant et l’adolescent

La part des lipides dans l’apport énergétique représente chez le jeune enfant jusqu’à 3 ans, comme pour le nourrisson, 45 à 50 % de l’AE, puis diminue à 35-40 % chez l’enfant et l’adolescent. Dans cette dernière classe d’âge, les recommandations sont celles de l’homme ou la femme adulte car elles reposent sur des considérations de prévention des pathologies.

Pour le nourrisson âgé de 6 mois à 1 an et l’enfant en bas âge (1 à 3 ans), les valeurs proposées pour le nourrisson de moins de 6 mois en acide alpha-linolénique et linoléique, s’appliquent. Pour l’enfant âgé de 3 à 9 ans et l’adolescent les ANC de l’adulte s’appliquent, soit respectivement 4 % et 1 % pour les acides linoléique et alpha-linolénique. Ces données sont représentées dans le tableau 2.

Un ANC de 70 mg par jour de DHA, pour le nourrisson de plus de 6 mois et l’enfant en bas âge, doit permettre d’assurer la continuité de l’accumulation de cet AGPI dans les membranes cérébrales. Pour les adolescents, l’ANC proposé correspond à celui de l’adulte (250 mg de DHA par jour et de 500 mg pour EPA + DHA). Pour les enfants de plus de 3 ans, l’ANC retenu est de 125 mg par jour pour le DHA et 250 mg pour EPA+DHA, compte tenu d’apports énergétiques réduits de moitié par rapport à ceux des adolescents.

Tableau II : Apports nutritionnels conseillés en acides gras polyinsaturés précurseurs et à longue chaîne pour le nourrisson de plus de 6 mois, (Avis du 1^e mars 2010 de l’AFFSA)

	Acide linoléique (18 :2n-6)	Acide alpha- linoléique (18 :3n-3)	Acide arachidonique (20 :4n-6)	Acide docosahexaénoïque (22:6n-3)	AGPI n-3 à longue chaîne (EPA + DHA)
Nourrissons (6 mois à 1 an)	2,7% AE	0,45% AE	^a	70 mg ^a	^c
Enfants en bas âge (1 à 3 ans)	2,7% AE	0,45% AE	^a	70 mg ^b	^c
Enfant (3 à 9 ans)	4,0% AE	1,0% AE	^b	125 mg ^b	250 mg ^b
Adolescent (10 à 18 ans)	4,0% AE	1,0% AE	^a	250 mg ^b	500 mg ^b

Les valeurs sont exprimées en % de l’apport énergétique (AE) ou en mg

^a il n’existe pas de données justifiant des recommandations

^b la variabilité de la ration énergétique quotidienne ne permet pas d’exprimer ces ANC en % de l’énergie.

^c il n’existe pas de données permettant d’établir des besoins pour l’EPA ou pour l’EPA+ le DHA

7.3 Pour l'adulte

Les données disponibles ont conduit à définir chez l'adulte, d'après les besoins physiologiques et optimaux, un apport en lipides totaux de 35 à 40% de l'apport énergétique total (AFSSA., 2010). Chez l'Homme adulte en bonne santé ayant un apport énergétique de 2000 kcal/jour, les ANC établis pour le LA et l'ALA correspondent respectivement à 4% et 1% de l'apport énergétique total soit un apport en LA de 8 g/jour et un apport en ALA de 2 g/jour. Ces valeurs impliquent donc le maintien du ratio LA/ALA strictement inférieur à 5 afin d'éviter une compétition excessive entre les AG de la série n-6 et les AG de la série n-3.

Concernant les AGPI-LC, les ANC établis pour l'EPA et le DHA sont de 250 mg/jour pour chacun d'eux, ce qui représente un apport de 0.25% de l'apport énergétique total pour la somme EPA+DHA. Ces données sont présentées dans le Tableau 3 (Anses, 2011).

Tableau 3: Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) en acides gras pour un adulte consommant 2000 Kcal (Avis du 1^{er} mars 2010 de l'AFSSA)

		BESOIN PHYSIO- LOGIQUE MINIMAL*	PREVENTION DU RISQUE					ANC 2010
			Syndrome métabolique- diabète- obésité	Pathologies cardiovasculaires	Cancers : sein et côlon**	Pathologies neuro- psychiatriques	Autres pathologies : DMLA***	
Lipides totaux ^a		30 ^d	30-40	35-40 ^e	35-40	35-40 ^d	<40	35-40 ^e
AG indispensables	Acide linoléique C18 :2 n-6	2	2 ^e	5	2 ^e	2 ^e	≤4 ^f	4 ^g
	Acide α-linolénique C18 :3 n-3	0,8	0,8 ^e	1 ^h	0,8 ^e	0,8 ^e	0,8 ^e	1 ^h
	Acide docosahexaénoïque DHA, C22 :6 n-3	250 mg	500 mg	500-750 mg ⁱ	500mg	≥ 200-300 mg	500 mg	250 mg
Acide eicosapentaénoïque EPA, C20 :5 n-3	-	250 mg ^j						
AG non indispensables	Acide laurique (C12:0) + Acide myristique (C14:0) + Acide palmitique (C16:0)	-	-	≤8 ^h	-	-	-	≤ 8
	Acides Gras Saturés totaux	-	- ^k	≤12	≤12 ^l	-	-	≤12
	Acide oléique C18 :1 n-9	-	-	≤20 ^m	-	-	-	15-20
	Autres AG non indispensables ⁿ	-	-	-	-	-	-	-

8 Rôles des acides gras polyinsaturés

8.1 Rôle structural : fluidité membranaire

Les AG sont les composants de base des PLs des membranes cellulaires. Ils jouent donc un rôle majeur dans les propriétés physicochimiques et fonctionnelles de la plupart des membranes, contrôlant en particulier l'activité de récepteurs (tels que le récepteur de l'insuline) ou d'enzymes.

Les propriétés physicochimiques des membranes sont en grande partie déterminées par la longueur de la chaîne et le degré d'insaturation de leurs AG; plus les PLs sont riches en AGPI, plus la membrane sera fluide (**Hermier, 2010**). En effet, les AGPI ont une configuration tridimensionnelle complexe, conférée par leurs insaturations qui introduisent des coudes dans la molécule. Ainsi, alors que les AGS sont linéaires, les AGMI présentent un coude et les AGPI, plusieurs. Incorporés dans les PLs membranaires, les AGPI occupent un volume plus important que les AGS, rendant la membrane moins compacte et augmentant ainsi sa fluidité.

En effet, les double-liaisons des acides gras polyinsaturés provoquent une courbure des chaînes hydrocarbonées (queues) des phospholipides, entraînant la formation d'espaces de liberté pour les mouvements des lipides et donc une fluidification des membranes. À l'inverse, les acides gras saturés sans double-liaison sont organisés de façon très compacte et rigidifient les membranes (Figure 7) (**Sergent et al., 2018**).

Au final, une modification des rapports entre les acides gras dans les membranes peut se répercuter sur leurs propriétés physicochimiques et donc sur le fonctionnement des cellules (**Hermier, 2010**).

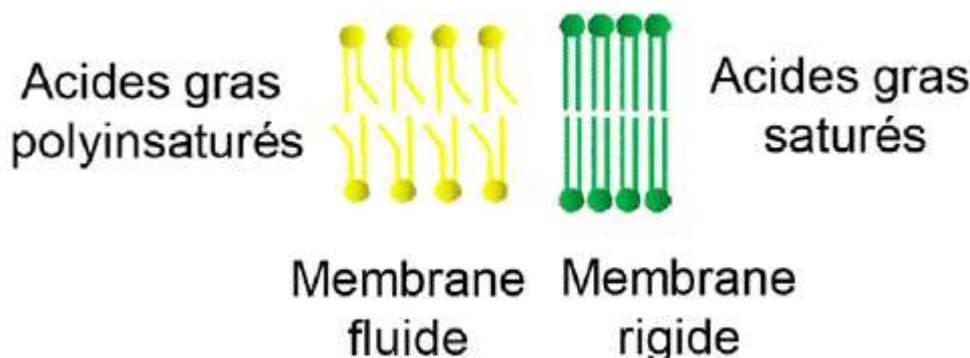


Figure 7: Effet des AGPI sur la fluidité membranaire (**Sergent et al., 2018**).

8.2 Rôle de médiateurs lipidiques

Si les AGPI sont d'importants constituants membranaires, ils sont également continuellement libérés des phospholipides membranaires sous l'action des phospholipases A2 (PLA2) (**Farooqui et Horroks, 2006**).

Une fois libres, les AGPI sont pour la majorité réincorporés dans les phospholipides membranaires. Mais ils peuvent également être convertis en médiateurs oxygénés appelés eicosanoïdes (prostaglandines, prostacyclines, thromboxanes, leucotriènes et lipoxines) et docosanoïdes (résolvines et neuroprotectines), qui sont synthétisés respectivement à partir d'AGPI à 20 carbones (EPA ou ARA) ou à partir du DHA (**Farooqui et al., 2007 ; Chen et al., 2008**). Ces dérivés jouent un rôle de messagers cellulaires et sont impliqués notamment dans les processus d'inflammation (**Farooqui et Horroks, 2006 ; Sergent et al., 2018**).

8.3 Régulation de la transcription

Les AG et leurs métabolites régulent l'expression d'un certain nombre de gènes via des facteurs de transcription tels que les SREBP-1 (Sterol Regulatory Element Binding Protein), PPARs (Peroxisome Proliferator Activated Receptors), RXR α (retinoid X receptor) ou LXRA (Liver X Receptor) (**Guesnet et al., 2005**).

Cette action des AGPI alimentaires sur l'expression génique est extrêmement rapide et s'effectue de manière directe par liaisons avec les facteurs de transcription ou de manière indirecte en inhibant la transcription du récepteur ou sa fixation au gène d'intérêt (**Sampath et Ntambi, 2004**).

8.4 Radeaux lipidiques

La stabilité des radeaux lipidiques peut être affectée par l'apport en AGPI-LC n-3 de plusieurs manières (**Sergent et al., 2018**) (Figure 8) :

- Translocation des protéines hors des radeaux lipidiques
- Formation de régions non radeaux dans les radeaux lipidiques
- Agrégation des radeaux lipidiques

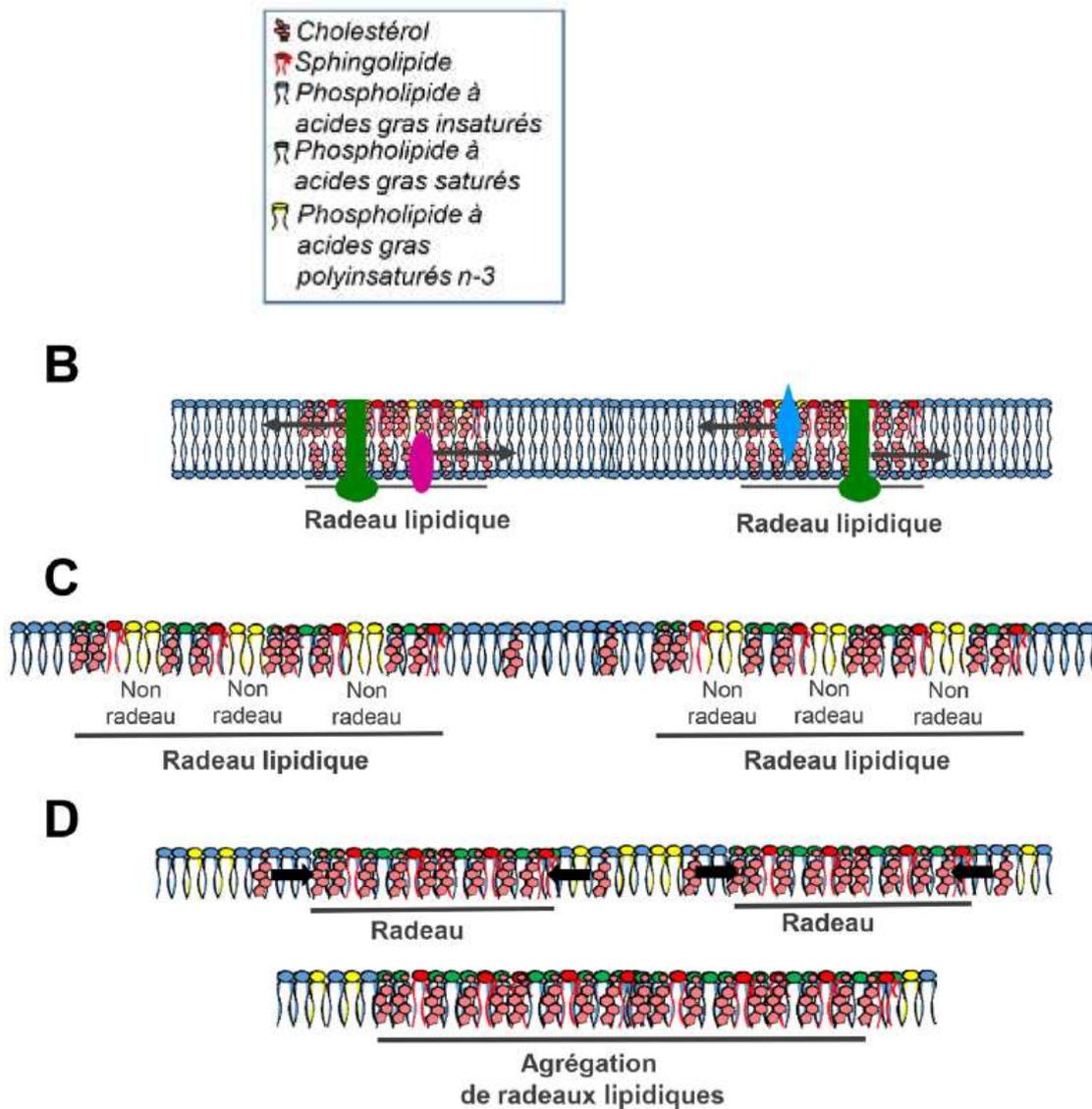


Figure 8: B. Translocation de protéines hors des radeaux lipidiques C. Formation de régions non radeaux dans les radeaux lipidiques D. Mouvement et agrégation des radeaux lipidiques. (Sergent *et al.*, 2018)

9 Importance du rapport oméga 6 /oméga 3

L'essentiel de la consommation des AG n-3 et n-6 réside dans un rapport adéquat, ce qui est loin d'être le cas dans l'alimentation occidentale (Tableau 4). Le rapport LA/ALA est estimé à 10/1 voir à 15/1 en Europe alors qu'il devrait idéalement tendre vers 5. Les omégas 3 et les omégas 6 entrent en compétition au niveau des enzymes responsable du métabolisme des AGPI (élongase et désaturase). (AFSSA, 2002).

Grâce à de nombreuses expériences chez l'animal, il a pu être démontré que des valeurs trop importantes pour ce rapport étaient préjudiciables à la synthèse et à la disponibilité des acides gras à longue chaîne (EPA et DHA) (Leray, 2013).

Un excès d'acide gras n-6 dans l'alimentation pourrait donc empêcher l'organisme d'utiliser au mieux les ressources connexes d'acide gras n-3, surtout l'ALA. Une valeur trop élevée de ce rapport n-6/n-3 pourrait en effet accentuer des troubles physiologiques et contribuer à la survenue de diverses pathologies (Leray, 2013).

Tableau IV : Rapport oméga 6/ oméga 3 dans plusieurs populations (Simopoulos, 2008).

Population	Rapport LA/ALA
Paléolithique	0.79
Grèce (avant 1960)	1 à 2
Japon (actuel)	4
Inde rurale (actuelle)	5 à 6.1
Inde urbaine (actuelle)	38 à 50
Angleterre et Europe du nord (actuelles)	15
Etats unis (actuels)	16.74

Chapitre 2

Le stress oxydant

1 Définition de stress oxydant

Le stress oxydant se définit comme un déséquilibre de la balance entre les systèmes de défenses antioxydants et la production d'ERO, en faveur de ces dernières (Figure 9). Ce déséquilibre peut avoir diverses origines, telles que la surproduction endogène d'agents pro-oxydants d'origine inflammatoire, un déficit nutritionnel en antioxydants ou même une exposition environnementale à des facteurs pro-oxydants (tabac, alcool, médicaments, rayons gamma, rayons ultraviolets, herbicides, ozone (O₃), amiante, métaux toxiques) (Favier, 2009).

Ce déséquilibre entre les systèmes de défense et de production des radicaux libres entraîne des lésions biochimiques au niveau des cellules de l'organisme du fait de leurs conséquences sur le plan moléculaire, telles que les altérations au niveau des protéines, l'apparition de cassures au niveau de l'ADN, ou des atteintes de l'intégrité de la membrane cellulaire par l'induction de la peroxydation lipidique (Pincemail et al., 2013).

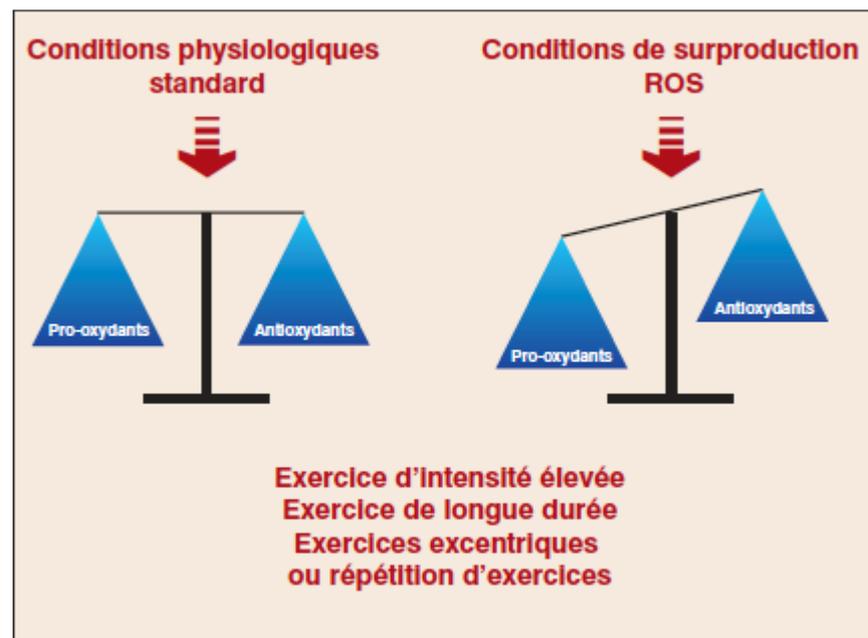


Figure 9: La balance entre les systèmes de défenses antioxydants et la production d'ERO (Pincemail et al., 2013).

2 Définition des radicaux libres

Les radicaux libres sont des espèces chimiques possédant un électron célibataire (ou non apparié) sur leur couche périphérique. Le champ magnétique créé par la rotation de cet électron, ou spin, n'est pas compensé par la rotation en sens inverse d'un électron apparié.

Qui en font des molécules instables à la recherche d'électrons des molécules voisines (**Picón-Pagès et al., 2019**).

Le radical libre peut réagir avec les molécules les plus stables pour apparier son électron. Il peut soit arracher un électron (se comportant comme un oxydant), soit céder un électron (agissant comme un réducteur). La première réaction conduit généralement à la formation en chaîne de nouveaux radicaux. Ceci explique le fait que la production d'un premier radical libre peut causer des lésions importantes dans la cellule (**Milane, 2004 ; Khithier, 2019**).

Cette propriété rend les radicaux libres aptes à réagir avec différentes molécules, dont les composés cellulaires : lipides, protéines et acides nucléiques, notamment lors de réaction en chaînes dont l'exemple le plus connu est celui de la peroxydation des lipides. Les radicaux libres issus de la réduction monovalente de l'oxygène constituent les ERO (espèces réactives de l'oxygène) (**Gardès-Albert et al., 2010**). Le tableau 3 résume les principaux radicaux libres impliqués en biologie.

3 Les espèces réactives de l'oxygène

Les ERO produites par les cellules ont très longtemps été vues comme des produits toxiques du métabolisme, pouvant dégrader les macromolécules lipidiques, protéiques ou l'acide désoxiribo-nucléique (ADN) de la cellule. Pour se protéger de ces effets délétères, les cellules possèdent d'ailleurs plusieurs enzymes anti-oxydantes telles que le superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase. Le stress oxydant intracellulaire est un déséquilibre de la balance entre la production d'ERO et la capacité antioxydante de la cellule à empêcher les lésions oxydatives (**Beaudeau et al., 2006**).

Une surproduction d'ERO et/ou un déficit en systèmes antioxydants sont, à ce titre, impliqué dans les mécanismes physiopathologiques de nombreuses pathologies : athérosclérose, diabète, maladies neurodégénératives. Toutefois, on sait qu'aujourd'hui les ERO et les espèces réactives de l'azote (ERN), tel que le monoxyde d'azote NO° , sont avant tout des acteurs importants de la signalisation cellulaire et de la régulation des métabolismes (**Beaudeau et al., 2006**).

3.1 Définition des espèces réactives de l'oxygène

Les espèces oxydantes sont des dérivés de l'oxygène radicalaire ou non, hautement réactifs et instables, impliqués dans de nombreux processus biologiques (**Afonso et al.,**

2014). Elles sont des espèces électrophiles de courte durée de vie (quelques nanosecondes) (Bensakhria, 2018).

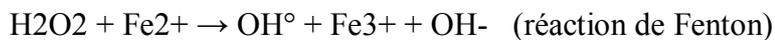
Parmi ces espèces, les moins réactives comme l'ion superoxyde ($O_2^{\circ-}$) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) sont peu impliqués dans la dégradation protéique, mais ont la capacité de diffuser à travers les membranes et ainsi d'agir à des distances de façon relativement importante. Ils sont également à l'origine d'espèces plus réactives (tableau 3) comme le peroxyde d'hydrogène (NO_3^-) et le radical hydroxyle (OH°) comparées à l'ion superoxyde et au peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde d'hydrogène est obtenu par interaction entre $O_2^{\circ-}$ et l'oxyde nitrique (NO), un radical vasodilatateur produit par de nombreuses cellules comme les phagocytes et les cellules vasculaires endothéliales (Fontaine, 2007 ; Migda et Serres, 2011).

Tableau V: Les espèces réactives d'oxygène et de nitrogène (Khithier, 2019).

L'espèce réactive	Symbole	Demi-vie biologique (seconde)
Les espèces réactives de l'oxygène		
Anion superoxyde	$O_2^{\circ-}$	10^{-6} s
Radical hydroxyle	OH°	10^{-9} s
Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2	Stable
Radical peroxyde	ROO°	Seconde
Hydroperoxyde	$ROOH$	Stable
Oxygène singulet	1O_2	10^{-6} s
Ozone	O_3	Seconde
Les espèces réactives d'azote		
Oxyde nitrique	NO°	Seconde
Peroxyde nitrique	$ONOO^\circ$	10^{-3} s
Acide peroxyde nitrique	$ONOOH$	Stable
Dioxyde de nitrogène	NO_2	Seconde

3.2 Les principales espèces réactives d'oxygène dans la cellule

- **ERO radicalaires** : L'anion superoxyde O_2° , le radical hydroxyl HO, l'oxyde nitrique NO° , les radicaux peroxy ROO° .
- **ERO non radicalaires** : L'oxygène singulet $1O_2$, le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , le peroxydinitrite NO_3^- , l'acide hypochloreux HClO
- **Les métaux de transition** : Les métaux de transition ne sont pas des ERO à proprement parler. Mais ils possèdent de nombreux électrons non appariés qui, après fixation sur divers ligands (formation de complexes métalliques), peuvent être transférés vers l'oxygène ou ses ERO. Ils participent ainsi à la formation de davantage d'ERO. C'est le cas du fer avec la réaction de Fenton.



D'autres métaux de transition comme le cuivre ou le manganèse sont aussi cités. Pour autant il ne s'agit pas de considérer les métaux de transition comme uniquement pro-oxydant : en effet la plupart d'entre eux sont des cofacteurs enzymatiques importants (Boubali, 2017).

3.3 Sources de production des radicaux libres

Les ERO ont des sources exogènes physiques et chimique (ex: radiations X ou gamma, radiolyse de l'eau, réactions photochimiques...) (Belkheiri, 2010) et endogènes, essentiellement d'origine enzymatique (Pérez-Pérez *et al.*, 2013). Tels Les NADPH oxydases (NOX) qui génèrent l' O_2° en utilisant le NADH ou NADPH comme substrat. Ainsi la xanthine oxydase (XO) joue un rôle important dans la production du O_2^\bullet et du H_2O_2 pendant l'ischémie / reperfusion. La mitochondrie reste la source principale de production des ERO où l'oxygène est réduit à 95 % par voie enzymatique en eau (Figure10), le reste peut subir une réduction monoélectronique à travers la chaîne respiratoire et forme l' O_2^\bullet (O'Mahony *et al.*, 2013).

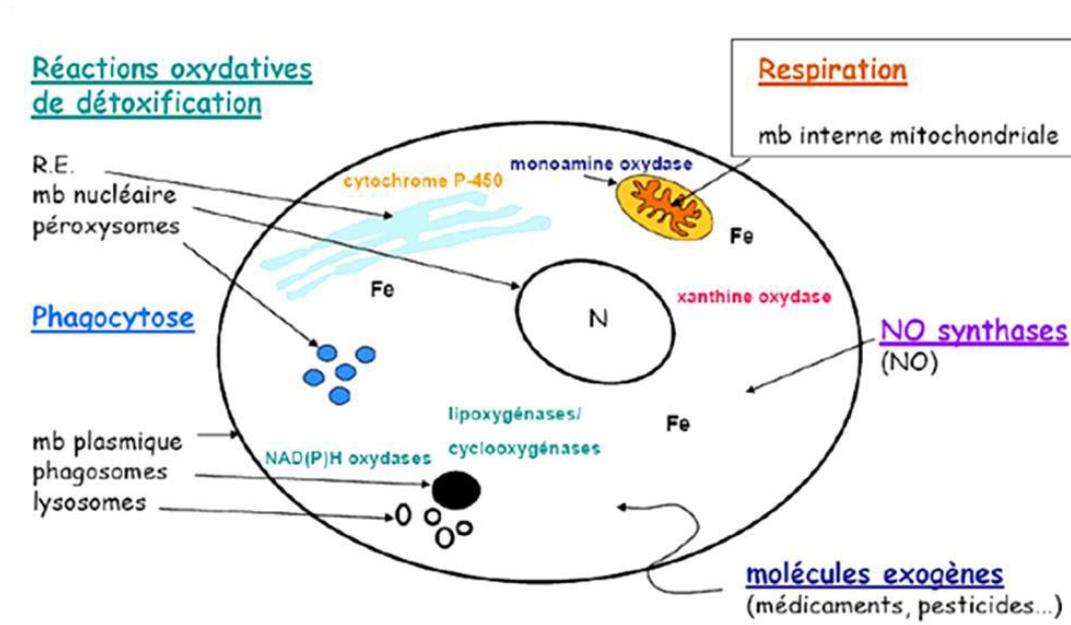


Figure 10: Sites de production intracellulaire des radicaux libres (Serteyn et al., 2003).

3.4 Circonstance d'apparition des espèces réactives d'oxygène

Il y a physiologiquement environ 1 à 3% de l' O_2 qui échappe à la chaîne respiratoire et donne des ERO. Donc il faut garder à l'esprit que même à l'état 'normal' un organisme produit des ERO.

Concernant les autres circonstances, on distingue deux :

D'un côté celles qui sont dues à l'organisme lui-même ou « endogènes » : stress en particulier psychologique, inflammation, l'effort physique, l'hyperthermie.

Et de l'autre celles où il y a intervention d'un élément extérieur ou « exogènes » : alimentation riche en protéines, ou riche en lipides, ou très hyperglycémiant, une cuisson trop importante (brûlés), conditions d'hypoxie rencontrées en altitude, l'exposition au froid, polluants atmosphériques, la fumée de cigarette, certains pesticides et les radiations (Boubali, 2017).

3.5 Principales cibles biologiques des espèces réactives de l'oxygène

Les radicaux libres (RLs) sont des molécules instables très réactives. Ils retrouvent leur stabilité en participant à des réactions chimiques dont la conséquence est l'oxydation des acides nucléiques, des lipides membranaires, des acides aminés et des glucides. À des concentrations physiologiques, les RLs jouent des rôles dans la signalisation, la migration

et la différenciation cellulaire (Ziech et al., 2010). Mais à des concentrations plus élevées, ils peuvent contribuer à l'apparition de diverses pathologies comme les cancers ou les maladies cardio-vasculaires, ils peuvent encore induire la mort cellulaire et l'apoptose (Boubali, 2017).

3.5.1 Acides désoxyribonucléiques (ADN)

L'ADN est une cible privilégiée pour les espèces réactives de l'oxygène, principalement l'ADN mitochondrial et nucléaire.

H₂O₂ et O₂•⁻ ne sont pas assez réactifs pour altérer directement l'ADN, mais ils peuvent tous les deux générer le radical •OH. La réaction de •OH avec l'ADN est susceptible de conduire à divers processus à savoir la formation d'adduits sur l'ADN, l'oxydation des bases et des résidus des sucres, des cassures de chaîne par arrachement d'un atome d'hydrogène du 2- désoxyribose (simple et double brins), pontages ADN-protéines dans les nucléoprotéines, et formation de sites abasiques. (Bensakhria, 2018). Cela conduit à une altération de la fonction mitochondriale, formation d'espèces mutagènes et activation des systèmes de réparation.

3.5.2 Protéines

Les acides aminés possèdent des susceptibilités différentes vis-à-vis des ERO. Les plus réactifs sont ceux qui comportent une fonction thiol (SH). Les acides aminés les plus privilégiés pour les ERO sont l'histidine, le tryptophane, la proline, la cystéine et la tyrosine. Toute attaque radicalaire d'un acide aminé provoquera l'oxydation de certains résidus, ce qui conduit à l'apparition de groupements carbonylés, de clivages des chaînes peptidiques et des ponts bi-tyrosine intra- et inter-chaînes (Khithier, 2019). La plupart des dommages sont irréparables et peuvent entraîner des modifications fonctionnelles importantes (non- reconnaissance d'un récepteur par un ligand, perte d'activité enzymatique...). Certaines protéines oxydées sont peu dégradées et forment des agrégats qui s'accumulent dans les cellules et dans le compartiment extracellulaire. D'autres deviennent beaucoup plus sensibles à l'action des protéases et notamment celle du protéasome. Le dosage plasmatique des protéines carbonylées est actuellement le marqueur d'oxydation avancée des protéines le plus utilisé, aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*. Il permet de mesurer les dommages oxydatifs des protéines (Halliwell et Gutteridge, 2007).

3.5.3 Lipoprotéines

L'attaque radicalaire des lipoprotéines circulantes aboutit à la formation de molécules LDL oxydées, qui seront captées par des récepteurs spécifiques des macrophages. Ces macrophages se transforment petit à petit en cellules spumeuses qui ont un rôle important dans les premières étapes de l'athérosclérose). En outre, ces LDL oxydées sont immunogènes et les complexes immuns formés peuvent activer la voie classique du complément et générer la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages (Saad et al., 2006 ; Khither, 2019).

3.5.4 Lipides membranaires

Les acides gras polyinsaturés sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical hydroxyle. Ce radical est capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons des acides gras polyinsaturés (AGPI) : c'est la phase d'initiation (Bensakhria, 2018). Le radical lipidique réagit avec une molécule d'oxygène pour former un radical peroxyde (ROO•), suffisamment réactif pour arracher un H⁺ à un AGPI voisin, propageant ainsi la réaction. Il en résulte une altération de la fluidité membranaire qui conduit inévitablement à la mort cellulaire. La peroxydation lipidique génère une variété de produits de décomposition relativement stables, principalement des aldéhydes α , β -insaturés tels le malondialdéhyde (MDA), le 4-hydroxy-2- nonénal, le 2-propénal et les isoprostanes qui peuvent être dosés dans le plasma et l'urine comme marqueurs indirects du stress oxydant (Khither, 2019).

4 Le système antioxydant

L'organisme est doté d'un ensemble de systèmes de défenses très efficaces contre la surproduction d'ERO et d'ERN. Le terme d'antioxydant désigne toute substance qui, présente à faible concentration par rapport à celle du substrat oxygène, retarde ou inhibe significativement l'oxydation de ce substrat (Halliwell et al., 2014). Les cellules utilisent ainsi de nombreuses stratégies anti-oxydantes et consomment beaucoup d'énergie pour contrôler leur niveau d'espèces réactives de l'oxygène. La nature des systèmes antioxydants diffère selon les tissus et les types cellulaires et selon qu'on se trouve dans le milieu intracellulaire ou extracellulaire.

Dans le système de défense antioxydant de notre organisme, on distingue des systèmes enzymatiques et des systèmes non enzymatiques (Pincemail et al., 2012).

4.1 Système enzymatique

Les antioxydants enzymatiques sont considérés comme la première ligne de défense de l'organisme contre les ERO. Parmi ces enzymes on trouve : La superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GPx) et la glutathion réductase (GR).

4.1.1 Catalase

La catalase est une enzyme cytoplasmique homotétramérique de 240 kD, responsable de l'élimination du H₂O₂ par une transformation en H₂O et O₂. L'affinité de la catalase vis-à-vis de l'H₂O₂ est élevée seulement lorsque les teneurs en peroxyde d'hydrogène sont accrues. Cette enzyme est considérée comme la source majeure de protection (**Borg et Reeber, 2008**). Elle est abondante dans le foie et les globules rouges. Elle se retrouve préférentiellement dans les peroxysomes et en plus faible quantité dans le cytosol. L'activité de la catalase est augmentée lorsque le niveau du stress oxydatif est élevé ou la quantité de glutathion peroxydase est faible. Elle joue un rôle significatif en permettant d'éliminer l'excès de peroxyde d'hydrogène afin que la réaction de Fenton ne puisse s'amplifier (**Bonnefont-Rousselot et al., 2015**).

4.1.2 Les superoxydes dismutases

Les superoxydes dismutases (SOD) sont des métalloprotéines qui catalysent la dismutation de l'O₂^{•-} en H₂O₂ et oxygène. Ils existent sous trois isoformes qui se différencient par leur localisation cellulaire, leur cofacteur métallique et leur structure quaternaire. On trouve une forme présente au niveau des cytosols, noyaux et dans l'espace inter-membranaire associée aux ions cuivre et zinc (Cu/Zn-SOD). (**Zelko et al., 2013**).

Une deuxième forme mitochondriale associée au manganèse (Mn-SOD) et une troisième forme extracellulaire (EC-SOD). La distribution de ces différentes isoformes varie selon le tissu. Dans le muscle, environ 65 à 85 % de l'activité de la SOD se trouvent dans le cytosol tandis que les 15 à 35 % restants sont localisés dans les mitochondries. La Mn-SOD semble indispensable à la vie puisque sa mutation est non viable (**Sentman et al., 2006**).

4.1.3 Glutathion peroxydase (GPx)

Les glutathions peroxydases constituent sans doute l'un des plus importants systèmes enzymatiques de protection car elles sont capables de détoxifier le peroxyde d'hydrogène, mais aussi d'autres hydroperoxydes résultant de l'oxydation du cholestérol ou des acides

gras en couplant la réduction de l'hydroperoxyde avec l'oxydation d'un substrat réducteur comme le glutathion, le cytochrome c, le NADH (NADH peroxydases) (Théron et *al.*, 2016).

Toutes les glutathion peroxydases contiennent dans leurs sous unités un à quatre atomes de sélénium selon l'isoenzyme. Des glutathion peroxydases à sélénium sont retrouvées dans le plasma (pGPx), dans le cytosol (cGPx), au niveau de la membrane cellulaire (HPGPx), et on retrouve une isoenzyme qui est spécifique aux cellules digestives (GIGPx) (Ganther, 2014).

La première étape consiste en une oxydation du groupement séléniol de l'enzyme par un hydroperoxyde (ROOH), suivie de la liaison successive de deux molécules de glutathion (GSH) avec régénération de l'enzyme sous sa forme réduite. L'activité anti-oxydante de ces peroxydases est cependant très dépendante de l'apport nutritionnel en sélénium. Le glutathion oxydé (GSSG) sera régénéré grâce à l'intervention de la glutathion réductase qui agit par oxydation du NADPH, H⁺, formé principalement par la voie des pentoses phosphates (Bonfont-Rousselot, 2007).

4.1.4 Glutathion réductase (GR)

La glutathion réductase est l'enzyme responsable de la génération du GSH à partir du GSSG par l'intermédiaire du NADPH qui est utilisé en tant que donneur de protons. En effet, la concentration cellulaire en glutathion étant limitée, il est nécessaire de le réduire constamment pour que la GPx maintienne sa fonction. Cette enzyme est présente dans le cytosol et dans les mitochondries (Bennamara, 2017 ; Khither, 2019).

4.2 Système non-enzymatique

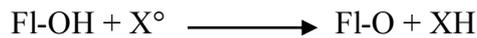
Contrairement aux enzymes antioxydantes, la plupart des antioxydants non enzymatiques ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation. Dans cette catégorie d'antioxydants nous retrouvons les oligoéléments, le glutathion réduit (GSH), l'ubiquinone, le cytochrome c et les vitamines E et C.

4.2.1 Les polyphénols

L'inhibition de la production des EOR par les polyphénols et particulièrement les flavonoïdes peut procéder directement par formation de complexe inhibiteur-enzyme et/ou par piégeage directe des EOR. Les polyphénols sont capables d'inhiber une large gamme

d'enzymes génératrices de O_2^- et d'autres EOR, comme la xanthine oxydase, la protéine kinase C, la cyclooxygénase, lipooxygénase, et la glutathion S-Transférase (Meziti, 2009).

Les polyphénols et plus particulièrement les flavonoïdes (Fl-OH), sont thermodynamiquement capables de réduire rapidement les radicaux superoxydes, peroxydes (ROO°), alkoxydes (RO°) et hydroxyle par transfert d'hydrogène selon la formule suivante :



Où X° représente l'un des ERO mentionnés ci-dessus. Le radical carboxyle résultant (Fl-O^\bullet) peut réagir avec un autre radical libre pour former une structure quinone stable (Meziti, 2009)

4.2.2 Les vitamines

4.2.2.1 La vitamine C

La vitamine C (acide ascorbique) est un antioxydant hydrosoluble présent dans les fluides intra/ extracellulaires. Il agit principalement en piégeant directement les ERO. Il est également capable de recycler l' α -tocophérol (vitamine E) pour agir en synergie avec ce dernier dans la prévention de la peroxydation lipidique (Evans, 2006.; Bennamara, 2017).

En présence de métaux libres (fer, cuivre), situations rares biologiquement, elle peut par contre jouer le rôle de pro-oxydant (McMichael, 2007).

4.2.2.2 La vitamine E

La vitamine E, sous forme d' α -tocophérol (la plus active et la plus absorbée), antioxydant majeur des structures lipidiques (Bensakhria, 2018). Grâce à son caractère lipophile, elle se fixe aux membranes et peut ainsi séquestrer les radicaux libres empêchant la propagation des réactions de peroxydation lipidique (Evans, 2006).

L' α -tocophérol (Toc-OH) agit selon différentes modalités :

- Il protège les membranes biologiques de la lipoperoxydation car il interrompt la réaction en chaîne en réagissant avec un radical peroxy ROO° . Les anglo-saxons le qualifient pour cela de « chain-breaking », littéralement « briseur de chaîne ». La réaction se poursuit ensuite entre le radical d' α -tocophérol et un autre radical peroxy ROO° pour donner un composé non radicalaire plus stable (Halliwell et al., 2007).

Au final on s'aperçoit qu'une molécule d' α -tocophérol permet de piéger 2 radicaux peroxy ROO° .

- Il piège les radicaux superoxydes $O_2^{\circ-}$ et hydroxyde HO° , et stabilise l'oxygène singulet 1O_2 (**Bensakhria, 2018**).

4.2.2.3 La vitamine A

La β -carotène (précurseur de la vitamine A) est un antioxydant qui peut protéger les lipides contre l'oxydation. Plusieurs recherches ultérieures ont montré son potentiel en tant qu'antioxydant dans le cas des maladies cardiaques et sa contribution à la protection des LDL humains contre l'oxydation (**Krinsky, 2014**).

4.2.3 Les oligoéléments

Le cuivre (Cu), le zinc (Zn), le manganèse (Mn), le sélénium (Se) et le fer (Fe) sont des métaux essentiels dans la défense contre le stress oxydant. Ils ne sont pas eux-mêmes des antioxydants, mais toutes les enzymes antioxydantes requièrent l'un de ces oligoéléments en tant que cofacteur pour maintenir leur activité catalytique. Ainsi, la SOD mitochondriale a besoin de manganèse ; la SOD cytosolique de cuivre et de zinc ; la catalase du fer et la GPx de sélénium. Cependant, certains oligoéléments, notamment le fer, lorsqu'ils sont en excès dans l'organisme et sous leur forme réduite peuvent avoir une activité pro-oxydante (réaction de Fenton et d'Haber-Weiss) (**Buldak et al., 2014**).

4.2.4 La bilirubine

La bilirubine est un produit terminal de la dégradation de l'hème et résulte essentiellement du catabolisme de l'hémoglobine par les cellules réticuloendothéliales. Composé non hydrosoluble, elle se lie à l'albumine dans un rapport stoechiométrique 1/1, ce qui empêche sa pénétration dans des tissus riches en lipides tels que le cerveau (**Haleng et al., 2007**).

Ses propriétés antioxydantes sont liées à sa capacité à lutter contre les radicaux peroxy ROO° et contre le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 (**Powers et al., 2008**). Elle est alors transformée en biliverdine, oxydée, qui sera recyclée grâce à la biliverdine reductase aux dépens d'une molécule de NADPH. Ainsi, elle protège l'albumine et les acides gras liés à l'albumine des attaques radicalaires (**Liu et al., 2016**).

Toutefois, il est important de noter la toxicité de la bilirubine par une augmentation de la formation d'oxygène singulet en présence de lumière (Halliwell et al., 2007).

4.2.5 Glutathion réduit

Le glutathion réduit (GSH) est un tripeptide (acide glutamique-cystéine-glycine), c'est le substrat de la glutathion peroxydase (GPx), il est majoritaire au niveau intracellulaire où il est présent essentiellement sous forme réduite (GSH) (Haleng et al., 2007; Anjum et al., 2012).

Il est utilisé pour réduire le peroxyde d'hydrogène et/ou les peroxydes organiques. Il peut aussi réduire les niveaux de peroxydation lipidique, les radicaux formés par l'oxydation des vitamines E et C et peut chélater les métaux de transition (Powers et al., 2008).

La liaison γ -glutamyl ainsi que la fonction thiol du GSH lui confèrent un grand nombre de fonctions: le transport des acides aminés, la synthèse de nucléotides d'ADN par la synthèse des oestrogènes, des prostaglandines et des leucotriènes et majoritairement la détoxification des métaux lourds et autres xénobiotiques par action directe ou indirecte (Kubrak et al., 2012).

Le rapport glutathion réduit/glutathion oxydé (GSH/GSSG) est souvent utilisé comme un marqueur de la peroxydation lipidique et permet d'objectiver l'importance du stress oxydant puisque plus le flux des peroxydes est important, plus le glutathion réduit est consommé et par conséquent le glutathion oxydé (GSSG), qui dans des conditions physiologiques, est en concentration très faible, augmente (Haleng et al., 2007. ; Khither, 2019).

4.2.6 Acide α -lipoïque

L'acide α -lipoïque est un cofacteur d'un complexe enzymatique qui participe au cycle de Krebs : le complexe α -cétoglutarate déshydrogénase. Il agit de différentes manières comme antioxydant : il piège certaines ERO telles que l'oxygène singulet, le radical hydroxyl, et l'acide hypochlorite; il chélate certains métaux de transition; et il participe au recyclage d'autres antioxydants- la vitamine C et/ou la vitamine E. Il pourrait également augmenter la concentration en glutathion en favorisant la régénération du GSSG (Boubali, 2017).

5 Implication du stress oxydant dans les pathologies

Un grand nombre de fonctions physiologiques sont sous le contrôle des RL et de leurs effets régulateurs dans les voies de signalisation. Le SO est potentiellement impliqué dans de nombreuses maladies comme facteur déclenchant, ou associé à des complications lors de leur évolution (tableau 4). La multiplicité des conséquences médicales de SO vient du fait que de nombreux organes ou tissus peuvent devenir la cible d'un SO. Il admet que le SO est un facteur potentialisant l'apparition de maladies multifactorielles comme les maladies cardiovasculaires, le diabète et les maladies neurodégénératives comme la MA (Delattre et *al.*, 2005 ; Bensakhria, 2018).

Tableau VI : Exemples de pathologies liées au stress oxydatif (Bensakhria, 2018).

Maladies où le stress oxydatif est la cause primordiale	Maladies où le stress oxydatif est le facteur déclencheur	Maladies entraînant un stress oxydatif secondaire
Cancers, Auto-immunité, Cataracte.	Maladie d'Alzheimer, Stérilité masculine, asthmes. Rhumatismes, athéromes	Diabète, Insuffisance rénale, Maladie de Parkinson.

Chapitre 3

Effet des acides gras polyinsaturés sur le stress oxydant

1 Effet anti-inflammatoire des AGPI

Plusieurs études ont montré que la supplémentation en acide gras eicosapentanoïque (EPA) et/ou docosahexanoïque (DHA) limite les phénomènes inflammatoires. Les raisons de l'effet anti-inflammatoire des ω 3 sont bien connues. Ainsi, c'est à partir de l'acide arachidonique (ARA, ω 6) que s'effectue la synthèse d'eicosanoïdes pro-inflammatoires tels que les prostaglandines, les thromboxanes et les leucotriènes. La présence de ces éicosanoïdes va initier la mise en place de la réaction inflammatoire. Les ω 3 entrent en compétition avec l'ARA et permettraient ainsi une réduction de production des cytokines pro-inflammatoires et une production de cytokines moins pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires (Servais, 2006 ; Calder, 2017).

L'exposition aux acides gras et la composition en acides gras de l'homme dans les cellules inflammatoires influence la fonction de ces cellules, et le contenu d'ARA, d'EPA et de DHA semble être particulièrement important. En raison de leur action anti-inflammatoire, l'EPA et le DHA peuvent avoir des effets thérapeutiques dans les maladies inflammatoires (Calder, 2017).

2 Effet défavorable de l'acide arachidonique

L'acide arachidonique n'a pas en tant que tel d'effet défavorable sur la santé car il est un constituant ubiquitaire majeur des membranes cellulaires et à la base d'un grand nombre de processus physiologiques. Cependant dans un contexte pathologique, l'activation de la production d'eicosanoïdes à partir de l'acide arachidonique devient alors un processus chronique à l'origine de perturbations physiologiques, voire pathologiques, processus qui peut être en partie contrôlé par la présence en quantité équilibrée d'acides gras en oméga 3 (Guesnet et al., 2005).

3 Effet des AGPI sur le stress oxydatif et l'inflammation

Les EPA et DHA étaient généralement considérés comme des molécules ayant le potentiel d'augmenter la production de radicaux libres. Cette position était basée sur le fait que ces acides gras hautement polyinsaturés sont fragiles à l'oxydation et peuvent donc induire un stress oxydatif ainsi que des réactions inflammatoires (Bouzidi-bekada, 2012).

Cependant, les recherches récentes sont arrivées à démontrer que les oméga 3 peuvent réduire le stress oxydatif et l'inflammation. Il a été démontré récemment

l'importance de certains dérivés d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne intervenant dans la résorption de l'inflammation. Deux de ces familles de médiateurs lipidiques, les résolvines et les protectines sont biosynthétisées à partir de l'EPA et du DHA. Elles jouent un rôle clé dans la phase de terminaison de la réponse inflammatoire (**Bouzidi-bekada, 2012**), elles ont également la capacité d'activer les défenses antioxydantes de la paroi vasculaire (**Bigo et al., 2015**).

3.1 Effet antioxydant des omégas 3

Les acides gras oméga-3 peuvent être considérés comme des agents thérapeutiques alternatifs potentiels en raison de leurs propriétés antimicrobiennes et antioxydantes. Ils sont associés à des résultats bénéfiques pour la santé sociale, y compris la réduction des maladies cardiovasculaires et l'amélioration du développement du cerveau (**Hashim et al., 2019**).

Deux études cliniques contre le placebo, l'une sur des hommes en surpoids avec cholestérol élevé, et l'autre sur des diabétiques de type 2 avec hypertension artérielle traitée ont démontré l'effet antioxydant des omégas 3. Les participants ont reçu soit 4g/j d'EPA, soit 4g de DHA, soit un placebo durant 6 semaines. A la fin des 6 semaines, les participants ayant reçu de l'EPA ont vu le taux urinaires d'un marqueur de l'oxydation (F2-isoprostanés) diminuer de 24% pour les personnes en surpoids, et de 19% chez les diabétiques, par rapport au placebo. Le DHA a entraîné une réduction de ce marqueur de 14% et 23% respectivement (**Mas et al., 2010**).

De plus, les deux AGPI à longue chaîne oméga 3 (EPA et DHA) ont entraînés une réduction de l'acide arachidonique (AA), un acide gras oméga 6 à longue chaîne impliqué dans l'inflammation. Ces nouvelles données montrent un autre mécanisme d'action possible des omégas 3 dans la réduction des risques des maladies cardio-vasculaires (**Bouzidi-bekada., 2012**).

3.2 Capacité antioxydante des graines riches en oméga 3

L'équipe de Sargi ont évalué les graines suivantes : le chia, le lin doré, le lin brun, la périlla blanche et la périlla brune qui sont d'excellentes sources d'acide alpha-linolénique (LNA), qui est un précurseur des AGPI n-3 à longue chaîne synthétisés métaboliquement dans le corps humain. Ces graines peuvent être utilisées naturellement comme farines et/ou huiles pour enrichir les produits alimentaires en LNA et ainsi modifier le rapport n-6/n-3

dans l'alimentation. Parmi les espèces de lin et de périlla, les espèces dorées et blanches avaient des niveaux plus élevés d'oméga-3 et -6, tandis que les graines de lin brun et de périlla présentaient une capacité antioxydante plus élevée et le chia présentait une teneur plus élevée en acides gras et une capacité antioxydante intermédiaire (Sargi *et al.*, 2013).

3.3 Inhibition de la mort cellulaire

Le DHA empêche l'agrégation des radeaux sous l'influence de l'éthanol et donc la translocation de la phospholipase C (protéine qui permet l'amplification du stress oxydant à l'origine de la mort cellulaire) dans ceux-ci. Par conséquent, la voie de signalisation dépendante de la phospholipase C est inactivée. Ainsi, le stress oxydant et la mort cellulaire sont inhibés aussi bien *in vitro* dans les hépatocytes primaires de rat traités par l'éthanol pendant 1 heure (Figure 11), dans les hépatocytes de la lignée WIF-B9 exposés pendant 4 jours, qu'*in vivo* dans les larves de poisson-zèbre traitées pendant 7 jours (Sergent *et al.*, 2018).

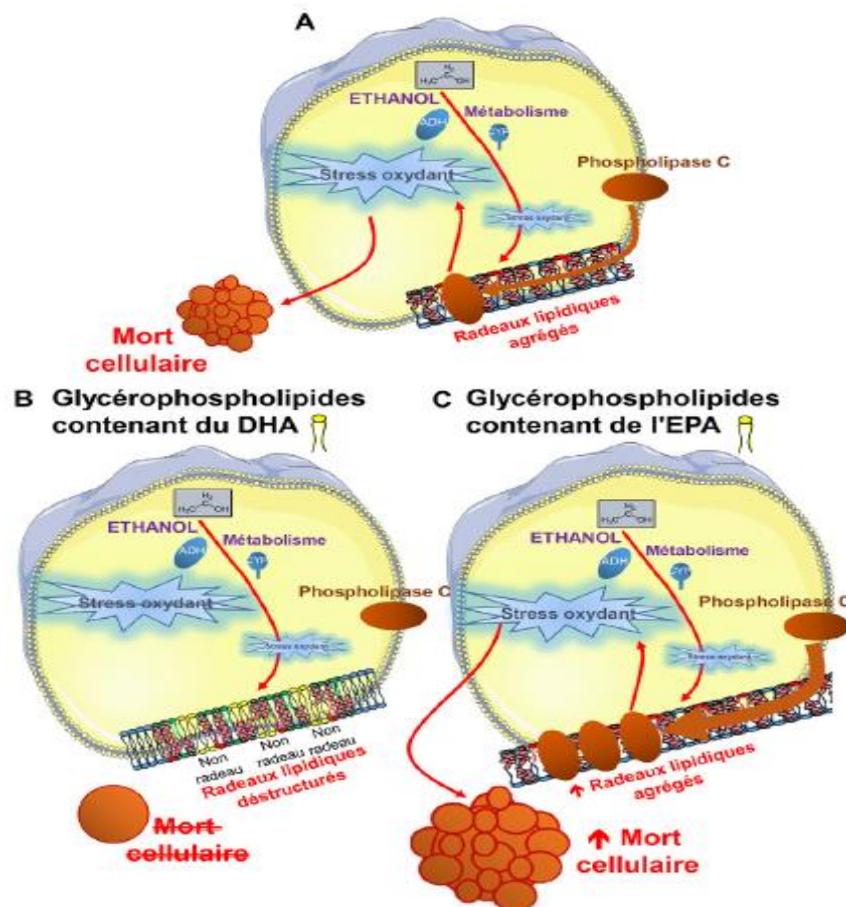


Figure 11: Effet des AGPI LC n-3 sur le remodelage de la membrane plasmique et la mort cellulaire induits par l'éthanol. A. Sans supplémentation en AGPI LC n-3. B. Avec supplémentation en acide docosahexaénoïque (DHA) (Sergent *et al.*, 2018).

3.4 Effet des omégas 3 sur la peroxydation lipidique

L'administration orale d'oméga-3 pourrait diminuer le MDA et augmenter les taux de FRAP après leurs modifications suite à une ischémie et une reperfusion. Par conséquent, on peut conclure que les oméga-3 par leurs propriétés antioxydantes peuvent réduire la peroxydation lipidique et ainsi maintenir la capacité antioxydante totale des tissus. De plus, les substituants NHMe et OMe diminuent les valeurs BDE et IP des oméga-3. Ainsi, les dérivés NHMe-oméga-3 et OMe-oméga-3 peuvent être proposés comme nouveaux dérivés oméga-3 avec une activité antioxydante plus élevée (Najafi et al., 2017 ; Avramovic et al., 2012).

3.5 Effet des omégas 3 sur les triglycérides

Parmi les différents agents efficaces pour abaisser les taux de triglycérides, les AGPI oméga 3 présentent un profil de tolérance favorable (Handelsman et al., 2017).

Les acides gras oméga-3 induisent la suppression de la production de l'apolipoprotéine B hépatique des VLDL (Very Low Density Lipoprotein), ce qui engendre la diminution de la production des triglycérides. Cependant la prévention de l'accumulation des triglycérides hépatiques est en effet seulement induite lorsque les acides gras oméga-3 transitent par l'intestin, tandis que leur seule présence au niveau tissulaire est insuffisante pour provoquer ces effets (Daniel, 2015)

3.6 Inhibition du stress oxydant pulmonaire

Une supplémentation en acides gras polyinsaturés ω 3 à raison de 675 mg/kg/jour permet de limiter le stress oxydant pulmonaire résultant d'une exposition à l'O₃ chez les rats âgés de 21 jours. Une des voies d'actions protectrice contre le stress oxydant concerne les capacités anti-inflammatoires de l'EPA, du fait qu'il a été démontré largement qu'à partir de 0,4 ppm d'O₃, une réponse inflammatoire pulmonaire se met en place rapidement. Alternativement, l'augmentation de la peroxydation lipidique pourrait protéger de l'oxydation directe de l'ADN. La fixation de ces produits issus de la peroxydation lipidique sur l'ADN n'est pas augmentée au niveau pulmonaire (Servais, 2006).

Enfin, une supplémentation en ω 3 permet de limiter l'oxydation directe de l'ADN pulmonaire chez les rats immatures et âgés. La supplémentation semble avoir des effets bénéfiques, par une limitation des phénomènes inflammatoires, qui conduit à une disparition de l'hyper-réactivité ventilatoire à l'hypoxie.

Paradoxalement, une telle supplémentation en $\omega 3$ chez les rats âgés provoque une accentuation de la susceptibilité à la peroxydation lipidique qui conduit à une augmentation du contenu en adduits de l'ADN au niveau pulmonaire (Servais, 2006).

3.7 Protection des érythrocytes

L'administration d'oméga-3 peut avoir des effets d'amélioration sur les dommages cellulaires par 2 mécanismes : oméga-3 peut augmenter les niveaux de CAT dans le peroxysome et dans le cytoplasme, ce qui améliore la défense contre les radicaux libres d'oxygène. Deuxième, l'oméga-3 peut être remplacé par des acides gras polyinsaturés des membranes érythrocytaires qui ont été attaqués par des anions superoxydes, du peroxyde d'hydrogène et des radicaux hydroxyles. Ainsi, il améliore le système de défense antioxydant et atténue le stress oxydatif qui provoque la peroxydation lipidique dans les érythrocytes (Iraz et al., 2005).

3.8 La prévention de l'obésité

Un certain nombre d'études menées chez le modèle rongeur ont montré que l'introduction d'AGPI-LC n-3 dans un régime hyper lipidique obésogène permettait de réduire l'accumulation de graisse corporelle. Il a par ailleurs été démontré que ces AGPI-LC n-3 exerçaient leur effet protecteur selon une relation dose-répons. En outre, la supplémentation en DHA semble être plus efficace que l'EPA pour limiter le développement du tissu adipeux. D'après une étude menée sur des adipocytes en culture, le DHA serait capable d'induire l'apoptose des préadipocytes et inhiberait ainsi la différenciation des adipocytes. Ces résultats obtenus sur modèle animal ont par ailleurs été confortés chez l'Homme. Il a en effet été montré une diminution de poids corporel et de la masse grasse corporelle chez les personnes en surpoids et obèses consommant des oméga-3 d'origine marine. Les données issues d'études épidémiologiques ont par ailleurs mis en évidence une relation inverse entre le pourcentage de volontaires en surpoids et leur niveau de consommation en AGPI-LC n-3. De même, des corrélations négatives ont été décrites entre l'obésité abdominale de sujets obèses et le contenu en AGPI-LC n-3 (en particulier DHA) du tissu adipeux ou bien également entre le poids de sujets et le taux plasmatique d'AGPI-LC n-3. L'effet anti-obésité des AGPI-LC n-3 pourrait s'expliquer par leur capacité à moduler l'adipogénèse ainsi que le métabolisme énergétique du tissu adipeux. (Flachs et al., 2009. ; Vaysse, 2013).

En effet, le développement des cellules adipeuses est stimulé par des métabolites bioactifs de l'acide arachidonique (prostaglandines et prostacyclines de la série 2). Aussi, en s'incorporant dans les membranes des adipocytes, les AGPI-LC n-3 contribuent à réduire la proportion d'acide arachidonique (ARA) dans les membranes de ces cellules, limitant par conséquent la synthèse d'eicosanoïdes de la série 2 qui stimulent l'adipogénèse. Ainsi, la présence d'oméga-3 d'origine marine dans les membranes des adipocytes contribuent à ralentir le développement du tissu adipeux (Vaysse, 2013).

3.9 Effet des omégas 3 sur le tissu cérébral

Le traitement à l'huile de poisson peut rendre les tissus nerveux plus sensibles à la peroxydation lipidique et avoir des effets bénéfiques. Il est bien connu que le tissu neural est pauvre en enzymes antioxydantes, il est donc important d'augmenter la capacité enzymatique antioxydante pour la défense primaire contre les dommages causés par les radicaux libres.

L'incorporation d'acides gras oméga-3 après leur supplémentation a eu des effets bénéfiques sur le tissu cérébral. Les acides gras oméga-3 ont augmenté l'activité de la SOD et diminué la peroxydation lipidique. Les changements dans l'équilibre oxydatif/antioxydant sont le résultat des effets de l'EPA et du DHA sur les lipides et les enzymes du système antioxydant (Avramovic et al., 2012).

4 Effet paradoxale de la dose d'oméga 3

Des doses élevées d'acides gras omégas 3 pourraient déclencher un stress oxydatif tandis que des doses plus faibles et plus appropriées exercent des activités antioxydantes. Alors que les actions pro-oxydantes pourraient être facilement expliquées par le degré élevé d'insaturation des acides gras omégas 3 à longue chaîne (Giordano, et Visioli, 2013)

5 Efficacité des omégas 3 sur différent individus

Les AGPI oméga 3 peuvent ne pas avoir les mêmes effets sur l'inflammation chez les individus sains, par rapport aux individus malades. Il est possible qu'une supplémentation à long terme d'individus en bonne santé réinitialise les seuils inflammatoires de l'individu, offrant un degré de protection contre blessure inflammatoire. Cependant, au moins dans le contexte d'une maladie artérielle avancée, les suppléments à court terme peuvent ne pas être efficaces pour inverser les troubles systémiques. L'inflammation associée au processus de la maladie. Cela a été examiné, et les données

actuelles suggèrent que la supplémentation de sujets sains avec oméga 3 peuvent être efficaces pour prévenir l'apparition de maladies inflammatoires telles que les maladies cardiovasculaires, tandis que celles dont la maladie est établie peuvent recevoir moins d'avantages de la supplémentation alimentaire avec oméga 3. MCV et un certain nombre d'autres maladies chroniques, maladies inflammatoires sont associées au vieillissement, et il est possible que le vieillissement lui-même puisse influencer l'efficacité de la supplémentation. Bien qu'il existe des données sur l'effet des omégas 3 chez les personnes âgées (Yates et *al.*, 2014 ; Servais, 2006).

Conclusion

Conclusion

Les bienfaits pour la santé des acides gras essentiels oméga-3 (AGE n-3) ont été largement étudiés. L'acide eicosapentaénoïque (EPA), l'acide docosahexaénoïque (DHA) et l'acide linoléique (ALA) sont des AGE qui sont importants pour l'intégrité structurelle et biochimique de toutes les cellules, y compris les érythrocytes. La consommation alimentaire de longue chaîne-3 et -6 d'AGE est indispensable car les mammifères sont incapables de synthétiser des acides gras avec une double liaison au-delà de 9 postes. Ainsi, l'apport alimentaire des omégas 3 ont des effets de grande envergure sur la composition de la membrane cellulaire et peuvent également influencer leurs fonctions physiologiques.

Ces dernières années, l'augmentation du stress oxydatif a été impliquée dans la pathogenèse de nombreuses maladies dont le cancer, maladies cardio-vasculaires et certains troubles neurologiques. Les effets nocifs causés par les espèces réactives de l'oxygène (ERO) se produisent à la suite d'un déséquilibre entre la production et l'inactivation de ces espèces. De nombreux composés oxygénés sont produits lors de l'attaque des radicaux libres sur les lipoprotéines membranaires et les acides gras polyinsaturés.

Les omégas 3 peuvent réduire le stress oxydatif et l'inflammation. Deux de ces familles de médiateurs lipidiques, les résolvines et les protectines sont biosynthétisées à partir de l'EPA et du DHA. Elles jouent un rôle clé dans la phase de terminaison de la réponse inflammatoire, elles ont également la capacité d'activer les défenses antioxydantes de la paroi vasculaire.

Par leurs propriétés antioxydantes, les oméga-3 peuvent également réduire la peroxydation lipidique et ainsi maintenir la capacité antioxydante totale des tissus.

Les acides gras oméga-3 peuvent être considérés comme des agents thérapeutiques alternatifs potentiels en raison de leurs propriétés antimicrobiennes, anti-inflammatoires et antioxydantes. Ils sont associés à des résultats bénéfiques pour la santé sociale, y compris la réduction des maladies cardiovasculaires et l'amélioration du développement du cerveau.

Perspectives

Des recherches supplémentaires et des essais pratique sont nécessaires pour mieux valoriser les acides gras polyinsaturés notamment les omégas 3 et leurs bienfaits sur la santé humaine.

La technologie d'encapsulation peut être envisagée pour une meilleure conservation des compléments alimentaires omégas 3, ainsi que pour un essaie de digestion gastro-intestinale *in-vitro* pour voir les effets de cette dernière sur l'activité antioxydante des acides gras polyinsaturés.

Références bibliographiques

- Afonso V., Champy R., Mitrovic D., Collin P., Lomri A., (2014).** Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases : rôle dans les maladies rhumatismales. *Revue du Rhumatisme*. 2014 ; 74(5) :636–643.
- AFSSA., (2002).** acides gras de la famille oméga 3 et système cardiovasculaire : intérêt nutritionnel et allégations.
- AFSSA., (2010).** Avis du 1er mars de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras (ref : 2006-SA-0359), 2010.
- Akoh, C.C., and Min, D.B., (2002).** Food lipids: chemistry, nutrition, and biochemistry (New York: M. Dekker).
- ANSES, (2011).** Rapport d'expertise collective. Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. Erratum.
- Avramovic N., Dragutinovic V., Krstic D., Colovic MB., Trbovic A., de Luka S., Milovanovic I., Popovic T., (2012).** The effects of omega 3 fatty acid supplementation on brain tissue oxidative status in aged Wistar rats. *HIPPOKRATIA* 2012, 16, 3: 241-245.
- Beaudeau J. L., Peynet J., Bonnefont-Rousselot D., Therond P., Delattre J., Legrand A., (2006).** Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote Implication dans la transcription et la régulation des gènes. *Ann Pharm Fr.* 2006 ; 64(24) :373-81.
- Belkheiri, N., (2010).** *Dérivés phénoliques à activités Antiathérogènes* (Doctoral dissertation, Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier).
- Bennamara, F., (2017).** *Stress oxydant et pathologies humaines* (Doctoral dissertation, Université Mohammed V-RABAT).
- Bensakhria A., (2018).** Toxicologie générale chapitre 9 Le stress oxydatif. *Analytical toxicology.research gate* P 70-86.
- Bigo C. Verreault M. Trottier J. Caron1 P. Voh M. C. Barbier O., (2015).** Un nouvel effet antioxydant des omega-3 : le controle du metabolisme de la bilirubine dans des

modeles cellulaires de la paroi vasculaire. *Société des sciences vasculaires du Québec*.
<https://www.ssvq.org/wp-content/uploads/2015/05/2013-2.pdf>

- Bolea G., (2019).** Oxydation des acides gras polyinsaturés n-6 au cours de la digestion et altération de la fonction vasculaire : Stratégie de prévention antioxydante par supplémentation en polyphénols de pomme. Autre [q-bio.OT]. Université d'Avignon, 2019. Français.
- Bonnefont-Rousselot D., (2007).** Stress oxydant et vieillissement. *Sepectra biologie*. 2007 ; 157(36) :23-26.
- Bonnefont-Rousselot, D., Thérond, P., Delattre, J, In Delattre J, Durand G, Jardillier JC., (2015).** Radicaux libres et anti-oxydants. *Biochimie pathologique: aspects moléculaires et cellulaires*. Médecine-sciences Flammarion Paris. 2015 ;45(28): 59-81.
- Borg JM, Reeber A., (2008).** *Biochimie métabolique*. 2eme ed, Ellipses, France. pp: 257-269.
- Bouayed, J., et Bohn, T., (2010).** Exogenous antioxidants—double-edged swords in cellular redox state: health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 3(4), 228-237.
- Boubali Z., (2017).** Biomarqueur du stress oxydatif. Thèse de doctorat en pharmacologie. Université Mohamed v. Rabat.
- Bouzidi-bekada N., (2012).** Effet d'une supplémentation en oméga 3 sur la dyslipidémie, le statut rédox et quelques marqueurs de l'inflammation chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Thèse doctorat. Université d'Oran.
- Buldak L, Łabuzek K, Buldak RJ, Kozłowski M, Machnik G, Liber S, Suchy D, Dulawa- Buldak A, Okopien B., (2014).** Metformin affects macrophages' phenotype and improves the activity of glutathione peroxidase, superoxide dismutase, catalase and decreases malondialdehyde concentration in a partially AMPK independent manner in LPS-stimulated human monocytes/ macrophages. *Pharmacological Reports*. **66**: 418-429.
- Calder P. C., (2017).** Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochemical Society Transactions* (2017).

- Cantin P.A., (1999).** Oxidant and antioxidants in lung injury. In: Lam and Other Diseases Characterized By Smooth Muscle Proliferation. Moss J (Ed) New York, USA. pp: 519-531.
- Chen C.T., MA D.W., Kim J.H., MounT H.T. et Bazinet R.P., (2008).** The low density lipoprotein receptor is not necessary for maintaining mouse brain polyunsaturated fatty acid concentrations. *J Lipid Res*, 49(1), 147-52.
- Chikhi A. et Bensegueni A., (2006).** Biochimie générale : cours et exercices corrigés: structure des glucides, lipides, protéines et acides nucléiques. ed. Dar Aktab El Fikr, Constantine, Algérie.
- Colette, C., et Monnier, L., (2011).** Acides gras : classification, fonction et équilibre entre les différentes familles. *Médecine Des Maladies Métaboliques*, 5(3), 237–245.
- Cuvelier C., Cabaraux J.-F., Dufrasne I., Hornick J.-L., Istasse L., (2004).** Acides gras : nomenclature et sources alimentaires. *Ann. Méd. Vét.*, 2004, **148**, 133-140
- Cuvelier, C., Cabaraux, J.-F., Dufrasne, I., Hornick, J.-L., and Istasse, L., (2004).** Acides gras: nomenclature et sources alimentaires. *Ann. Méd. Vét.*, 2004, **148**, 133-140.
- D'andrea S., Guillou H., Jan S., Catheline D., Thibault J-N., Bouriel M., Rioux V. et Legrand P., (2002).** The same $\Delta 6$ -desaturase not only acts on 18- but also on 24-carbon fatty acids in very-long-chain polyunsaturated fatty acid biosynthesis. *Biochem. J.*, 364: 49-55.
- Dallongeville J., Marecaux N. et Amouyel P., (2010).** Acides gras oméga-3 et risque cardiovasculaire. Intérêt nutritionnels et applications, 17, 232-235.
- Daniel N., (2015).** Impact des acides gras oméga-3 sur les désordres métaboliques associés à l'obésité : rôle potentiel du microbiote intestinal. Université Laval .Québec, Canada
- Delattre, J., Thérond, P., et Bonnefont-Rousselot D., (2005).** Espèces réactives de l'oxygène, antioxydants et vieillissement. *Radicaux libres et stress oxydant. Aspects biologiques et pathologiques.* Paris: Lavoisier, 281-309.
- Evans J.R., (2006).** Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. Cochrane Database System Review. 19: 254.

- Farooqui A.A. et Horrocks L.A., (2006).** Phospholipase A2-generated lipid mediators in the brain: the good, the bad and the ugly. *Neuroscientis*, 12(3), 245-60.
- Favier A., (2009).** Le stress oxydant: intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur. *Ann Biol Clin*. 2009 ; 54(1) : 9-16.
- Felix C., 2018.** Gestion du stress oxydatif comme déterminant de la santé des salmonidés. These de doctorat. Université de Québec à Montréal.
- Flachs P, Rossmeisl M, Bryhn M, Kopecky J., (2009).** Cellular and molecular effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on adipose tissue biology and metabolism. *Clin Sci (Lond)* 2009;116:1–16.
- Fontaine E., (2007).** Radicaux libres et vieillissement. *Cah Nutr Diét*. 2007; 42(2):100-15.
- Ganther H.E., (2014).** Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase. *Carcinogenesis*. 2014; 20(19): 1657- 66.
- Gardès-Albert M., Bonnefont-Rousselot D., Abedinzadeh Z. et Jore D., (2010).** Espèces réactives de l'oxygène Comment l'oxygène peut-il devenir toxique. *L'actualité Chimique*. 2010 ; 16 (3) :91-96.
- Giordano E. et Visioli F., (2014).** Long-chain omega 3 fatty acids: Molecular bases of potential antioxidant actions. *Laboratory of Functional Foods, Madrid Institute for Advanced Studies (IMDEA)-Food, CEIUAMpCSIC, Madrid, Spain. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 90(2014)1–4.
- Guesnet P., Alessandri J-M., Astorg P.; Pifferi F. et Lavialle M., (2005).** Les rôles physiologiques majeurs exercés par les acides gras polyinsaturés (AGPI). *Oléagineux, Corps gras et Lipides*, 12, 333-343.
- Haleng J., Pincemail J, Defraigne JO, Charlier C, Chapelle J.P., (2007).** Le stress oxydant. *Revue Medicale de Liege*. 62 (10) : 628-638.
- Halliwell B., Gutteridge J.M.C., (2007).** *Free Radicals in Biology and Medicine*. 4th ed. Oxford university Press. 345(12):43-52.

- Halliwell B., Gutteridge J.M.C., (2014).** Role of free radicals and catalytic metals ions in human disease: an overview. In *Methods in Enzymology*. Academic Press, San Diego ; 186 (45): 1-85.
- Handelsman Y. et Shapiro M. D., (2017).** Triglycerides, atherosclerosis, and cardiovascular outcome studies: focus on omega-3 fatty acids. *Endocr Pract.* 2017;23(No. 1) 101
- Hashim A. F., Hamed S. F., Abdel Hamid H. A., Abd-Elsalam K. A., Golonka I., Musial W., El-Sherbiny I. M., (2019).** Antioxidant and antibacterial activities of omega-3 rich oils/curcumin nanoemulsions loaded in chitosan and alginate-based microbeads. *International Journal of Biological Macromolecules* 140 (2019) 682–696.
- Hennebelle M., (2012).** Acides gras polyinsaturés n-3 (AGPI n-3) e prévention des dommages cérébraux induits par un stress chronique. Sciences agricoles. Université Paris Sud - Paris XI, 2012. Français. NNT : 2012PA112064. tel-00691980
- Hennebelle M., (2012).** Acides gras polyinsaturés n-3 (AGPI n-3) e prévention des dommages cérébraux induits par un stress chronique. Université Paris sud Paris XI.
- Hennebelle T., (2006).** *Investigation chimique, chimiotaxonomique et pharmacologique de Lamiales productrices d'antioxydants: Marrubium peregrinum, Ballota larendana, Ballota pseudodictamnus (Lamiacées) et Lippia alba (Verbénacées)* (Doctoral dissertation, Lille 1).
- Hermier D., (2010).** Impact métabolique des acides gras saturés/insaturés. *Innovations Agronomiques*, 10, 11-23.
- Iraz M., Erdogan H., Ozyurt B., Ozugurlu F., Ozgocmen S., Fadillioglu E., (2005).** Omega-3 Essential Fatty Acid Supplementation and Erythrocyte Oxidant/Antioxidant Status in Rats. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, vol. 35, no. 2, 2005.
- Khither H., (2019).** Etude des effets de la thymoquinone sur le stress oxydant : Application à l'hépatotoxicité et l'arthrite rhumatoïde induite chez le rat. Thèse de doctorat. Université Ferhat Abbas. Sétif.
- Krinsky N. I., (2014).** Antioxidant functions of carotenoids. *Free Radical Biology and Medicine*. 2014; 7(6): 617-635.

- Kubrak O. I., Rovenko B. M., Husak V. V., Storey J. M., Storey K. B., et Lushchak V. I., (2012).** Nickel induces hyperglycemia and glycogenolysis and affects the antioxidant system in liver and white muscle of goldfish *Carassius auratus* L. *Ecotoxicology and environmental safety*, 80, 231-237.
- Latreille J., (2013).** Approche épidémiologique du rôle des acides gras sur le vieillissement cutané dans le cadre de l'étude SU.VI.MAX. Médecine humaine et pathologie. Conservatoire national des arts et métiers - CNAM, 2013. Français
- Lavaille M. et laye S., (2010).** Acides gras poly-insaturés (omega 3, omega 6) et fonctionnement du système nerveux central. *Innovations Agronomiques*, 10, 25-42.
- Leray C., (2013).** Les lipides: nutrition et santé. *Tec & Doc*, lavoisier, Paris.
- Liu, Y., J. Liu, et al. (2016).** Biliverdin reductase, a major physiologic cytoprotectant, suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016; 40(6): 960- 67.
- Marouf A. et Tremblin G., (2009).** Abrégé de Biochimie Appliquée. *EDP Science*, France.
- Mas E., Woodman R. J., Burke V., Puddey I B., Beilin L. J., Durand T., Mori T. A., (2010).** The omega-3 fatty acids EPA and DHA decrease plasma F-2-isoprostanes: Results from two placebo-controlled interventions. *Free Radical Research*, 2010; Early Online, 1–8.
- McMichael M., (2007).** Oxidative stress, antioxidants, and assessment of oxidative stress in dogs and cats. *JAVMA* .2007; 231(5): 714-20.
- Mekoudjou M., (2018).** Détermination du profil en acides gras de l'huile des graines de *Momordica charantia* par chromatographie UPC2. Faculté des bioingénieurs, Université catholique de Louvain, 2018. Prom. : Larondelle, Yvan
- Mendy F., (2017).** Un regard passionné sur les lipides ou matières grasses. *EDP Sciences*. Collection: *Hors Collection* - janvier 2017.
- Meziti, A., (2009).** Activité antioxydante des extraits des graines de *Nigella sativa* L Étude in vitro et in vivo. Mémoire de magistère. Université el-haj lakhdar batna. Département des Sciences Biologiques. (2009) P, 41-49.

- Migdal, C., et Serres, M., (2011).** Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *médecine/sciences*, 27(4), 405-412.
- Milane H., (2004).** La quercétine et ses dérivés : molécules à caractère pro-oxydant ou capteurs de radicaux libres ; études et applications thérapeutiques. Thèses de doctorat, Université Louis Pasteur.
- Najafi H., Changizi A. S., Najafi, M., (2017).** Antioxidant activity of omega-3 derivatives and their delivery via nanocages and nanocones: DFT and experimental in vivo investigation. *J Mol Model* **23**, 326. 2017.
- O'Mahony J.A, Fox P.F., Kelly A.L., (2013).** Indigenous enzymes of milk advanced dairy chemistry: Volume 1A: Proteins: Basic Aspects. *4th Edition, Springer Science, New York*. pp: 337-385.
- Palmer D.J., Sullivan T., Gold M.S., Prescott S.L., Heddle R., Gibson R.A., et Makrides M., (2012).** Effect of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on infants' allergies in first year of life: randomised controlled trial. *BMJ* **344**, e184–e184.
- Pérez P. E., Vit P., Huq F., (2013).** Flavonoids and polyphenols in studies of honey antioxidant activity. *International Journal of Medicinal Plant and Alternative Medicine*. 1(4): 63-72.
- Picón-Pagès, P., Garcia-Buendia, J., et Muñoz, F. J., (2019).** Functions and dysfunctions of nitric oxide in brain. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1865(8), 1949-1967.
- Pincemail J., Bonjean K., Cayeux K., Defraigne J-O., (2012).** Physiological action of antioxidant defences. *Nutrition clinique et métabolisme*; 16(6): 233–239.
- Pincemail J., Meurisse M., Limet R et Defraigne J. O., (2013).** Méthodes d'évaluation de stress oxydatif chez l'homme: importance en matière de prévention. *Medi sphère*. 2013 ; 87 (12) :1-4.
- Pincemail, J., et Defraigne, J. D., (2004).** Les antioxydants un vaste réseau de défenses pour lutter contre les effets toxiques de l'oxygène. *Service de Chirurgie Cardio-vasculaire, Pro biox SA. Sart Tilman, 4000*.

- Powers S. et Jackson M., (2008).** Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev.* 2008; 88(3): 1243-76.
- Saad AF., Virella G., Chassereau C., Boackle RJ., Lopes-Virella MF., (2006).** OxLDL immune complexes activate complement and induce cytokine production by MonoMac 6 cells and human macrophages. *Journal of Lipid Research.* 47: 1975-1983.
- Sampath H. et Ntambi J.M., (2005).** Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Ann. Rev. Nutr.*, 25, 317-340.
- Sargi S. C., Silva B. C., Santos H. M. C., Montanher P. F., Boeing J. S. Santos Júnior O. O., Souza N. E., Visentainer J. V., (2013).** Antioxidant capacity and chemical composition in seeds rich in omega-3: chia, flax, and perilla. *Food Science and Technology.* ISSN 0101-2061.
- Sergent O., Podechard N., Lagadic-Gossmann D., (2018).** Effet des acides gras polyinsaturés à longue chaîne n-3 sur le remodelage membranaire induit par les toxiques chimiques : retentissement sur la mort cellulaire. *Cahiers de nutrition et de diététique* (2018).
- Serteyn, D., Grulke, S., Franck, T., Mouithys-Mickalad, A., & Deby-Dupont, G., (2003).** La myéloperoxydase des neutrophiles, une enzyme de défense aux capacités oxydantes. *Ann. Méd. Vét.*, 147, 79-93.
- Servais S., (2006).** Altérations mitochondriales et stress oxydant pulmonaire en réponse à l'ozone : Effets de l'âge et d'une supplémentation en oméga-3. Physiologie [q-bio.TO]. Université Claude Bernard - Lyon I, 2004. Français. tel-00012031
- Simopoulos A.P., (2008).** The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)*, 233(6), 674-88.
- Sprecher H., (2002).** The roles of anabolic and catabolic reactions in the synthesis and recycling of polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 67, 79- 81.
- Thérond, P., Denis, B, In Delattre J, Beaudoux, JL, Bonnefont-Rousselot, D. (2016).** Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques : Lavoisier édition TEC & DOC éditions médicales internationales, Paris. 2016; 87(16): 114-67.

- Vaysse C., (2013).** Etat des lieux des données disponibles sur le rôle des oméga-3 dans la prévention de l'obésité. *Lipid nutri*. Institut des Corps Gras (ITERG), Bordeaux.
- Yates C. M., Calder P. C., Rainger G. E., (2014).** Pharmacology and therapeutics of omega-3 polyunsaturated fatty acids in chronic inflammatory disease. *Pharmacology & Therapeutics* 141 (2014) 272–282.
- Zbadi R., Mohti H., Moussaoui F., (2018).** Stress oxydatif : évaluation du pouvoir antioxydant de quelques plantes médicinales. *Médecine Thérapeutique*, 2018, V.24, N° 2.
- Zelko, IN., Marian, TJ. Folz, RJ., (2013).** Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Rad Biol Med*. 2013; 33 (3): 337- 349.
- Ziech D., Franco R., Georgakilas AG., Georgakila S., Malamou-Mitsi V., Schoneveld O., Pappa A., Panayiotidis MI., (2010).** The role of reactive oxygen species and oxidative stress in environmental and carcinogenesis and biomarker development. *Chemico-Biological Interactions*. 188: 334-339.