

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras

Rapport d'expertise collective

Mai 2011

Édition scientifique

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras

Rapport d'expertise collective

Mai 2011

Édition scientifique

Ce rapport intègre les modifications apportées par l'erratum du 28 juillet 2011.

Erratum du 28 juillet 2011

En page 138, la phrase « Une méta-analyse de XX études de cohortes ne montre toutefois pas d'association (Wang et al., 2006). » est supprimée.

En page 144, dans la conclusion, les modifications suivantes ont été apportées :

« Les données récentes de la littérature montrent ainsi une conversion modérée de l'ALA en EPA, et très faible en DHA. Cette conversion est accrue en cas de déficit d'apport en EPA-DHA ou d'augmentation d'apport en ALA. La majorité des études de cohorte a montré une association inverse entre niveau de consommation d'ALA et incidence des complications cardiovasculaires ischémiques. ~~; sans toutefois que l'association soit significative en méta-analyse.~~ **Toutefois, les études transversales et les études de cohortes basées sur des biomarqueurs montrent des résultats plus contradictoires.** Dans les études portant sur des populations consommant peu d'EPA et de DHA, le bénéfice de l'ALA en termes cardiovasculaires est plus apparent. L'absence d'essai d'intervention nutritionnelle spécifique portant sur une durée et des effectifs suffisants ne permet pas d'établir avec certitude qu'un accroissement de la consommation d'ALA puisse conférer un bénéfice cardiovasculaire. Des arguments issus des données de conversion, de certaines études épidémiologiques et des approches expérimentales (études animales) conduisent néanmoins à envisager un effet bénéfique au plan cardiovasculaire notamment lorsque les apports d'AGPI-LC n-3 sont bas.

Au total, on peut considérer sur la base des études d'observation, qu'un apport de 1 % semble adéquat pour la prévention cardiovasculaire. »

Actualisation des Apports Nutritionnels Conseillés pour les acides gras

RAPPORT d'expertise collective

« Comité d'Experts Spécialisé Nutrition humaine »

« Groupe de travail ANC acides gras »

Mai 2011

Mots clés

Lipides, acides gras saturés, acides gras monoinsaturés, acides gras polyinsaturés, adultes, femmes enceintes et allaitantes, nourrissons, enfants et adolescents, besoins, prévention

Composition du groupe de travail

Dr. P-O. Astorg (INRA, Jouy en Josas)
Pr. P. Bougnoux (CHU-INSERM, Tours)
J. Calvarin (Anses, Maisons-Alfort)
Dr. S. Chalon (INSERM, Tours)
Dr. J. Dallongeville (Institut Pasteur de Lille)
C. Dumas (Anses, Maisons-Alfort)
Dr. P. Friocourt (Centre Hospitalier Général, Blois)
Dr. M. Gerber (INSERM, Montpellier)
Dr. P. Guesnet (INRA, Jouy en Josas)
Dr. E. Kalonji (Anses, Maisons-Alfort)
Pr. A. Lapillonne (Hopital Saint Vincent de Paul, Paris)
Dr. A. Morise (Anses, Maisons-Alfort)
Dr. J-M. Lecerf (Institut Pasteur de Lille)
Pr. I. Margaritis (Anses, Maisons-Alfort)
Pr. P. Moulin (CHU, Lyon)
Dr. G. Pieroni (CNRS, Marseille)
Pr. P. Legrand (Président, Agrocampus-Inra, Rennes)

Ont été auditionnés ou consultés

Dr. S. Charrière (Hôpital Cardio Vasculaire et Pneumologique Louis Pradel, Lyon)
Dr. A. Grynberg (Université Paris Sud XI - Faculté de pharmacie, Châtenay-Malabry)
Dr J.-M. Chardigny (INRA, Clermont-Ferrand)

Relecteurs

Pr. J-M. Bard (Université de Nantes, Faculté de Pharmacie)
Dr. J-M. Chardigny (INRA, Clermont-Ferrand)
Pr. D. Turck (CHU, Lille)

SOMMAIRE

Sommaire	4
Tables des Illustrations	8
Abréviations	10
Glossaire	11
1. ... Introduction	12
1.1. Rappel de la saisine	12
1.2. Contexte	12
1.3. Méthode d'expertise	13
1.3.1. Limites du sujet	13
1.3.2. Méthodes de définition des apports nutritionnels conseillés pour les AG	14
1.3.3. Méthodes de sélection des articles scientifiques et de la revue de la littérature	15
1.3.4. Démarche collective	15
2. ... Les acides gras : aspects biochimiques et physiologiques	16
2.1. Structures et fonctions	16
2.1.1. Introduction	16
a) Les AG saturés	16
b) Les AG monoinsaturés	18
c) Les AGPI n-6 et n-3	19
d) Autres AG : les « conjugués » et les « trans »	23
2.2. Essentialité et indispensabilité de certains acides gras	24
2.2.1. Acide linoléique : de la découverte de son indispensabilité jusqu'à la compréhension de ses fonctions physiologiques majeures	24
2.2.2. Acide α -linoléique et la mise en évidence de ses rôles physiologiques majeurs	25
2.2.3. Acide docosahexaénoïque	27
2.2.4. Acide arachidonique et acide eicosapentaénoïque	28
2.2.5. AG totaux	28
2.3. Détermination des besoins physiologiques minimaux chez l'adulte en situation physiologique normale	29
2.4. Références	31
3. ... Biodisponibilité des acides gras	35
3.1. Hydrolyse des lipides alimentaires	36
3.2. Absorption des produits de l'hydrolyse	37
3.3. Métabolisme intra-entérocytaire des acides gras	37
3.4. Incorporation des acides gras des triglycérides dans les chylomicrons	38
3.5. Conséquences biochimiques et fonctionnelles	38
3.6. Résumé / Conclusion	40
3.7. Références	41
4. ... Apports en acides gras et fonctionnement normal ou pathologique du système nerveux central (SNC)	44
4.1. Aspects expérimentaux chez l'animal et in vitro	44
4.1.1. Modèles de déficience en AGPI n-3 chez le rongeur	44
a) Effets biochimiques	44
b) Effets comportementaux	44
c) Effets neurochimiques	45
4.1.2. Etudes de réversibilité	46
4.1.3. Etudes de supplémentation en AGPI n-3 à longue chaîne	47
4.2. Acides gras, déclin cognitif et démences	48
4.2.1. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires : généralités	48
a) Maladie d'Alzheimer	48
b) Démences vasculaires	49
4.2.2. Maladie d'Alzheimer et AG : études avec des modèles animaux	50

4.2.3.	Maladie d'Alzheimer et AG : études chez l'Homme	51
a)	Remarques préliminaires	51
b)	AG et déclin cognitif, risque de démence et maladie d'Alzheimer : études épidémiologiques	52
c)	Etudes de supplémentation.....	57
4.3.	Acides gras et santé mentale	60
4.3.1.	AGPI n-3 et dépression	60
a)	Biomarqueurs sanguins et tissulaires, dépression et suicide : études d'observation en clinique	61
b)	Consommation de poisson ou d'AGPI n-3 et dépression : études épidémiologiques d'observation.....	62
c)	Biomarqueurs et dépression : études d'observation en population	67
d)	AGPI n-3 et dépression : études d'intervention	70
e)	Conclusion.....	74
4.3.2.	AGPI n-3 et autres troubles psychiatriques	75
a)	AGPI n-3 et maladie bipolaire	75
b)	AGPI n-3 et schizophrénie	76
c)	AGPI n-3 et troubles psychiatriques divers chez l'adulte	77
d)	AGPI n-3 et troubles psychiatriques de l'enfant.....	79
e)	AGPI n-3 et nutrition périnatale, neurodéveloppement et troubles psychiatriques.....	80
4.3.3.	AGPI n-3, stress et agressivité	84
a)	AGPI n-3 et stress	84
b)	AGPI n-3 et agressivité	84
4.3.4.	Conclusion	86
4.4.	Mécanismes possibles.....	87
4.5.	Références	89
5. ...	Modulation de la définition des besoins physiologiques par les considérations physiopathologiques.....	105
5.1.	Rôle des AG dans la survenue de l'obésité, du syndrome métabolique et du diabète	105
5.1.1.	Obésité et surpoids.....	105
a)	Aspects quantitatifs	105
b)	Aspects qualitatifs	106
5.1.2.	Le syndrome métabolique	108
5.1.3.	Diabète de type 2	111
5.1.4.	Conclusion	113
5.1.5.	Références	114
5.2.	Rôle des AG dans la survenue des maladies cardiovasculaires	120
5.2.1.	Apport lipidique total	121
a)	Influence de la teneur en lipides du régime sur le risque cardiovasculaire	121
b)	Influence de la teneur en lipides du régime sur les facteurs de risque cardiovasculaires	121
5.2.2.	Acides gras saturés	122
a)	Etudes épidémiologiques d'observation	122
b)	Etudes d'intervention.....	124
c)	Effets des AGS sur les facteurs de risque	124
d)	Conclusion.....	126
5.2.3.	Acides gras monoinsaturés	127
a)	Etudes épidémiologiques	127
b)	Effets des AGMI sur les facteurs de risque.....	127
c)	Conclusion.....	128
5.2.4.	Acides gras polyinsaturés.....	129
a)	Effets des AGPI totaux et de l'acide linoléique	129
b)	Effets spécifiques de l'acide α -linoléique	134
c)	Rôle du rapport LA/ALA dans la prévention des maladies cardiovasculaires	145
d)	Effets des AGPI n-3 à longue chaîne.....	145
5.2.5.	Acides gras trans	151
a)	Données épidémiologiques.....	151

b)	Etudes d'intervention sur les biomarqueurs	152
c)	Conclusion	153
5.2.6.	Conclusion générale sur les acides gras et le risque cardiovasculaire	154
5.2.7.	Références	157
5.3.	Cancers	170
5.3.1.	AG et cancérogenèse mammaire, colique et prostatique : données expérimentales	171
a)	Systèmes expérimentaux chez le rongeur	171
b)	Apports lipidiques totaux et rôle de l'énergie	172
c)	AGS	173
d)	AGMI	173
e)	AG trans	173
f)	AGPI n-6	173
g)	Acide α -linoléique (ALA)	174
h)	AGPI n-3 à longue chaîne (EPA et DHA)	176
i)	Isomères conjugués de l'acide linoléique (CLA)	179
j)	Résumé des études expérimentales chez l'animal	182
5.3.2.	Lipides, AG et cancers : études épidémiologiques	183
a)	Introduction	183
b)	Cancer colorectal	183
c)	Cancer de la prostate	189
d)	Cancer du sein	195
e)	Autres cancers dérivés de tissus hormono-dépendants	203
f)	Autres cancers	204
5.3.3.	Lipides, AG et cancers : conclusions	205
5.3.4.	Références	207
5.4.	Autres pathologies	228
5.4.1.	AG et pathologies oculaires	228
a)	Dégénérescence maculaire liée à l'âge	228
b)	Syndrome de l'œil sec	237
c)	Cataracte	237
d)	Glaucome	237
e)	Conclusion	238
5.4.2.	Asthmes et allergies respiratoires	239
a)	Données épidémiologiques	239
b)	Données expérimentales sur la broncho-constriction liée à l'effort	241
5.4.3.	AG et pathologies ostéo-articulaires	242
a)	Polyarthrite rhumatoïde	242
b)	Ostéoporose	242
5.4.4.	AG et maladies du tube digestif	244
5.4.5.	AG et fertilité	245
a)	Infertilité masculine	245
b)	Infertilité féminine	245
5.5.	Références	246
6. ...	Détermination des ANC chez l'Adulte	251
6.1.	Détermination de la part des lipides totaux dans l'apport énergétique	251
6.2.	Détermination des ANC pour les différents AG	251
6.2.1.	Acides gras indispensables	254
a)	Acide linoléique	254
b)	Acide α -linoléique	254
c)	Acide docosahexaénoïque	255
6.2.2.	Acides gras non indispensables	255
a)	Acide eicosapentaénoïque (EPA ; C20:5 n-3)	255
b)	AG saturés	255
c)	Acide oléique	256
d)	Autres AG non indispensables	256

7. ... Besoins et ANC pour les Populations Particulières : Femmes Enceintes et Allaitantes, Nourrissons, Enfants et Personnes Agées	257
7.1. Femmes enceintes ou allaitantes	257
7.1.1. Grossesse : conséquences sur les paramètres de grossesse et sur le développement du fœtus et du nourrisson.....	258
a) Paramètres de grossesse	258
b) Développement du fœtus et du nourrisson	259
7.1.2. Allaitement et besoins spécifiques en AGPI à longue chaîne	260
a) Composition du lait maternel.....	260
b) Variation du statut maternel après la grossesse.....	261
c) Estimation du contenu optimal du lait humain – Estimation des besoins en DHA recommandés pendant la lactation	262
d) Effets sur la fonction visuelle et/ou le développement neurologique du nourrisson de la prise maternelle et/ou du statut en DHA pendant la lactation.....	262
e) Effets de la prise maternelle de DHA pendant l'allaitement sur le statut immunologique de l'enfant.....	263
f) Effets de la consommation maternelle de DHA sur la dépression du postpartum et sur les fonctions cognitives de la mère	264
7.1.3. Détermination des ANC.....	265
7.2. Nouveau-nés et nourrissons jusqu'à l'âge de 6 mois.....	266
7.2.1. Besoins spécifiques en acides linoléique et α -linoléique	266
7.2.2. Apport alimentaire en DHA – Intérêt, besoin spécifique et co-supplémentation en AA	267
7.3. Enfants et adolescents	269
7.3.1. Apports conseillés en énergie et en AG totaux	269
7.3.2. Apports conseillés en AGPI précurseurs et dérivés	269
7.3.3. Niveau de consommation dans les pays industrialisés	270
7.4. Personnes âgées.....	272
7.5. Références	273
8. ... Conclusion.....	278
9. ... Annexes.....	279
9.1. Annexe 1 : diversité des acides gras alimentaires	279
9.2. Annexe 2 : Influence de l'ALA sur les facteurs de risque cardio-vasculaire : études animales	280
9.2.1. Effets de l'ALA sur les triglycérides circulants et le métabolisme des AG	280
9.2.2. Effets de l'ALA sur le métabolisme du cholestérol	286
9.2.3. Rythme cardiaque et arythmie.....	291
9.2.4. Fonction plaquettaire	292
9.2.5. Pression artérielle	292
9.2.6. Inflammation	294
9.2.7. Références	295
9.3. Annexe 3 : tableaux des études sur les effets des AG sur le cancer	298

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Sommaire des Tableaux

Tableau 1. Rôles physiologiques majeurs exercés par les AGPI n-6 et n-3	22
Tableau 2. Besoins physiologiques minimaux en AG totaux et en AGPI indispensables chez l'Homme adulte pour une ration énergétique quotidienne de 2000 Kcal.....	30
Tableau 3. Consommation de poisson, d'AGPI n-3 et dépression : études en population	64
Tableau 4. AGPI n-3 du sang ou du tissu adipeux et dépression : études en population	68
Tableau 5. AGPI n-3 et dépression : essais cliniques contrôlés	71
Tableau 6. AGPI n-3 et schizophrénie : essais cliniques contrôlés	73
Tableau 7. AGPI et troubles psychiatriques de l'enfant (déficit d'attention-hyperactivité, ADHD, autisme) : essais cliniques contrôlés	78
Tableau 8. AGPI n-3, stress mental et agressivité : essais contrôlés sur volontaires sains	81
Tableau 9. Association entre les apports lipidiques totaux et l'insulino-sensibilité (IS) dans les études d'intervention	110
Tableau 10. Etudes cas-témoins transversales basées sur les apports alimentaires	135
Tableau 11. Etudes cas-témoins basées sur les teneurs tissulaires ou plasmatiques en acides gras ..	136
Tableau 12. Etudes d'observation prospectives basées sur les apports alimentaires	138
Tableau 13. Etudes d'observation prospectives basées sur les AG tissulaires ou plasmatiques	140
Tableau 14. Etudes d'intervention sur les événements cardiovasculaires	143
Tableau 15. Etudes transversales	230
Tableau 16. Etudes cas-témoins	231
Tableau 17. Etudes prospectives	233
Tableau 18. Etudes sur la progression	235
Tableau 19. ANC pour un adulte consommant 2000 kcal	252
Tableau 20. Evaluation des besoins physiologiques en AGPI précurseurs et dérivés chez la femme enceinte (3 ^{ème} trimestre) et allaitante	257
Tableau 21. ANC en AGPI précurseurs et à longue chaîne pour la femme enceinte consommant 2050 kcal et la femme allaitante consommant 2250 kcal.	265
Tableau 22. ANC en AGPI précurseurs et à longue chaîne pour le nouveau-né/nourrisson (6 premiers mois)	268
Tableau 23. ANC en AGPI pour l'enfant et l'adolescent.....	270
Tableau 24. Consommation en AGPI par l'enfant et l'adolescent vivant dans les pays industrialisés.	271
Tableau 25. Diversité des acides gras alimentaires.	279
Tableau 26. Effets de l'ALA sur le métabolisme des triglycérides et des AG, études sur modèles animaux.....	282
Tableau 27. Influence de l'ALA sur le métabolisme du cholestérol : études sur modèles animaux.....	288
Tableau 28. Effets de l'ALA sur la pression artérielle chez le rat.	293
Tableau 29. AG, poisson et cancer colorectal : études cas-témoins basées sur un questionnaire alimentaire.....	298
Tableau 30. AG, poisson et cancer colorectal : études de cohortes basées sur un questionnaire alimentaire.....	303
Tableau 31. AG sanguins et cancer colorectal : études cas-témoins et cas-témoins nichées dans des cohortes.....	308
Tableau 32. AG, poisson et cancer de la prostate : études cas-témoins basées sur un questionnaire alimentaire.....	309
Tableau 33. AG, poisson et cancer de la prostate : études de cohortes basées sur un questionnaire alimentaire.....	313
Tableau 34. AG sanguins et cancer de la prostate : études cas-témoins et de cohortes	317
Tableau 35. Lipides, AG, poisson et cancer du sein (incidence : études cas-témoins)	319
Tableau 36. Lipides, AG, poisson et cancer du sein (incidence : études prospectives)	320
Tableau 37. AG tissulaires et cancer du sein (incidence): Etudes cas-témoins et prospectives avec marqueurs	322
Tableau 38. Cancer de l'endomètre (incidence): études cas-témoins	323

Sommaire des Figures

Figure 1. Biosynthèse des AG insaturés, familles d'AG	19
Figure 2. Les deux AG indispensables, position des doubles liaisons	20
Figure 3. Taux de conversion (%) de l'acide α -linoléique en EPA et DHA chez l'homme adulte omnivore en bonne santé estimés au moyen d'isotopes stables.	28
Figure 4. Structure d'un triacylglycérol.....	36
Figure 5. Structure d'un phosphoglycéride.	36
Figure 6. Voies métaboliques de biosynthèse du triacylglycérol dans la muqueuse intestinale	38
Figure 7. Estimation du risque cumulé d'incidence de cancer chez les femmes du groupe expérimental et chez les femmes témoins	196
Figure 8. Etude WINS. Courbe de survie sans rechutes chez les patientes à tumeur ER-.	197

ABREVIATIONS

AA : acide arachidonique
ADHD : troubles de l'attention et hyperactivité (Attention deficit-hyperactivity disorders)
AE : apport énergétique
AG : acide gras
AGMI : acides gras monoinsaturés
AGPI : acides gras polyinsaturés
AGPI-LC : acides gras polyinsaturés à longue chaîne
AGS : acides gras saturés
ALA : acide α -linoléique
ANC : apports nutritionnels conseillés
AOM : azoxyméthane
CCR : cancer colorectal
CETP : protéine de transfert des esters de cholestérol (cholesteryl ester transfer protein)
CLA : acides linoléique conjugués
CRP : C reactive protein
DHA : acide docosahexaénoïque
DMBA : diméthylbenzanthracène
DMH : 2-diméthylhydrazine
DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge
DMO : densitométrie osseuse
EPA : acide eicosapentaénoïque
FCA : foyers de cryptes aberrantes
HDL : lipoprotéine de haute densité (high density lipoprotein)
ICAM : Intercellular cell adhesion molecule
IFN- γ : interferon gamma
IL : interleukine
IMC : indice de masse corporel
LA : acide linoléique
LDL : lipoprotéine de faible densité (low density lipoprotein)
MA : maladie d'Alzheimer
MG : monoglycéride
MNU : N-méthyl-N-nitrosourée
OR : odds ratio (rapport des cotes)
PPAR : peroxisome proliferator-activated receptor
RR : risque relatif
SHBG : sex hormone binding protein
SNC : système nerveux central
TG : triglycérides
TNF α : Tumor necrosis factor α
TOC : trouble obsessionnel compulsif
VCAM : Vascular cell adhesion molecule
VLDL : lipoprotéine de très faible densité (very low density lipoprotein)

GLOSSAIRE

Apport énergétique :

Par souci de simplification, on appelle apport énergétique (AE), l'apport énergétique sans alcool.

Apport nutritionnel conseillé (ANC) :

L'ANC est une valeur repère pour la population en bonne santé. Dans le cas des acides gras, l'ANC n'est pas calculé à partir du besoin nutritionnel moyen, comme pour les vitamines et minéraux, car ce dernier ne peut être calculé pour des acides gras. Il s'agit plutôt d'apports adéquats. Ils ont été établis en considérant d'abord le besoin physiologique (lorsqu'il est défini) puis les considérations physio-pathologiques.

Besoin physiologique minimal :

Apport minimal permettant d'éviter tout déficit en AG indispensables et d'assurer un bon fonctionnement de l'ensemble de l'organisme, notamment le développement et le fonctionnement cérébral.

Insuffisance d'apport :

Situation où les apports alimentaires sont inférieurs au besoin.

Carence :

Le terme de carence est réservé aux états de déficits s'accompagnant de manifestations cliniques évidentes.

Déficiences :

Le terme de déficiences est réservé aux états de déficits objectivables sur le plan biologique. Les états de déficiences ne s'accompagnent pas de manifestations cliniques spécifiques, mais ces situations peuvent avoir des conséquences dans le déterminisme de phénomènes morbides ou altérer la qualité de la santé.

Acides gras indispensables :

Acides gras rigoureusement requis pour la croissance normale et les fonctions physiologiques des cellules, mais non synthétisables par l'Homme ou l'animal ou synthétisés en quantité insuffisante par rapport au besoin. Ils doivent donc être apportés par l'alimentation.

Acides gras conditionnellement indispensables :

Acides gras dérivés des acides gras indispensables, rigoureusement requis si les précurseurs sont absents.

Acides gras essentiels :

Recouvre les acides gras indispensables et conditionnellement indispensables.

1. INTRODUCTION

1.1. Rappel de la saisine

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) s'est autosaisie le 27 octobre 2005 de l'actualisation des apports nutritionnels conseillés (ANC) pour les acides gras (AG).

1.2. Contexte

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) pour les lipides, notamment pour les AG, avaient été définis en 2001 par l'Afssa à l'issue d'un travail bibliographique collectif. Pour les adultes, une fourchette d'apport en AG totaux avait été proposée. Des ANC avaient été définis pour les différents groupes d'AG : pour les AG polyinsaturés (AGPI), des valeurs avaient été proposées pour l'acide linoléique (LA ; C18:2 n-6), l'acide α -linoléique (ALA ; C18:3 n-3) tandis qu'une valeur unique était donnée pour l'ensemble des AGPI à longue chaîne (AGPI-LC, ≥ 20 carbones), en définissant néanmoins une valeur pour l'acide docosahexaénoïque (DHA ; C22:6 n-3). Pour ce qui concerne les nourrissons et les enfants en bas âge, les ANC avaient été basés sur les références nutritionnelles établies par la Société européenne de gastroentérologie et nutrition pédiatriques (ESPGAN).

Depuis le rapport de 2001, des données nouvelles ont été publiées permettant d'affiner et compléter le travail, et d'envisager de nouvelles recommandations nutritionnelles comme l'ont fait d'autres instances scientifiques internationales.

Les principales évolutions scientifiques concernent la famille des AG oméga 3 (AGPI n-3). Tout d'abord, il a été montré au sein de la famille oméga 3, que la conversion chez l'Homme du précurseur (ALA) en dérivés à longue chaîne, EPA (acide eicosapentaénoïque ; C20:5 n-3) et DHA, est très faible (inférieure à 1 % pour ce dernier). Toutefois, elle varie selon le sexe, l'âge et l'état physiologique, mais surtout selon le niveau de consommation d'AG de la famille oméga 6 (AGPI n-6). Les données publiées entre 2002 et 2008 suggèrent que l'ANC pour l'ALA devrait être complété par une réévaluation des ANC pour ses dérivés à longue chaîne : faut-il définir un ANC pour l'EPA ? Faut-il augmenter l'ANC pour le DHA ? Faut-il définir un ANC résultant de la somme des deux ?

Une seconde évolution est relative à l'établissement d'une limite supérieure d'apport en LA. En effet, un débat est aujourd'hui ouvert au niveau international, s'appuyant d'abord sur la surévaluation historique des besoins, mesurés en l'absence d'apport d'AGPI n-3 ; s'appuyant ensuite sur l'objectif d'atteindre un rapport LA / ALA optimal et s'appuyant enfin sur des arguments de prévention potentielle de certaines pathologies.

Une troisième évolution des ANC concerne l'apport en AG saturés (AGS). Deux points principaux de débat peuvent être identifiés :

- la part des AGS totaux dans l'apport énergétique ;
- la nécessité d'une distinction entre les différents AGS compte tenu de leur impact très variable sur le métabolisme lipidique et potentiellement sur la santé : effet délétère, notamment athérogène de certains AGS à des niveaux d'apport élevés (acide palmitique, C16:0) mais absence d'effet délétère d'autres AGS (AG à chaîne courte, AG à chaînes moyennes et acide stéarique C18:0).

Outre ces trois principaux champs d'évolution, d'autres arguments justifient une actualisation des ANC :

- plusieurs données posent la question de l'adaptation des apports en AGPI selon les stades physiologiques, notamment chez la femme enceinte et allaitante, les enfants et les adolescents mais également chez les personnes âgées.

- des interrogations ont été suscitées par certaines recommandations du rapport de l'Afssa relatif aux allégations portant sur les AGPI n-3 et le système cardiovasculaire (Afssa, 2003). Ce texte souffrait de l'absence d'ANC pour l'EPA. De plus, l'essor des compléments alimentaires apportant des AGPI n-3 LC ou des denrées alimentaires enrichies en ces AG, suscite de nombreuses interrogations au regard des niveaux d'incorporations et des allégations utilisées.

Ainsi, sur proposition du comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine », l'Afssa s'est autosaisie en 2006 (saisine 2006-SA-0359) de la réactualisation des apports nutritionnels conseillés pour les AG. Ce travail a été réalisé dans le cadre d'un groupe de travail « Actualisation des Apports Nutritionnels Conseillés en AG », chargé d'analyser de manière approfondie les données scientifiques permettant de reconsidérer les ANC pour les principaux AG.

L'EFSA (Efsa, 2010) et l'OMS associée à la FAO (FAO/WHO, 2010) ont également réévalué leurs recommandations en lipides.

1.3. Méthode d'expertise

1.3.1. Limites du sujet

Les AG sont multiples et leurs fonctions variées. Certains d'entre eux sont dits AG précurseurs indispensables (acides linoléique, LA, C18:2 n-6 et α -linoléique, ALA, C18:3 n-3) car non synthétisables par l'Homme ; leurs dérivés sont considérés comme conditionnellement indispensables puisque l'Homme et l'animal peuvent les synthétiser s'ils disposent des AG précurseurs indispensables. Les autres AG (autres AGPI, AGMI et AGS) sont des nutriments synthétisables par l'organisme. Du fait de cette grande variété d'AG, les équilibres et les compensations entre AG sont multiples. Pour l'établissement des ANC, le groupe a considéré l'ensemble des principaux AG, y compris ceux que l'Homme peut synthétiser, car tous ont une fonction biologique.

Concernant les AG trans, deux expertises ont été réalisées par l'Afssa : une sur les risques et bénéfices pour la santé des acides gras *trans* apportés par les aliments (Afssa, 2005) et une autre sur l'estimation des apports en acides gras *trans* de la population française (Afssa, 2009) . Certains aspects récents non traités dans ces avis, notamment la nécessité de distinction entre les AG *trans* issus des ruminants et ceux d'origine technologique, ont été traités de façon ponctuelle au regard des données nouvelles sur les risques cardiovasculaires et en cancérogénèse.

1.3.2. Méthodes de définition des apports nutritionnels conseillés pour les AG

Par définition, les *besoins nutritionnels* concernent l'individu tandis que *les apports nutritionnels conseillés* se réfèrent à une population, dans les deux cas en bonne santé. Le besoin nutritionnel est la quantité de nutriment nécessaire pour le bon fonctionnement de l'organisme. L'apport nutritionnel conseillé pour un nutriment donné est « égal au besoin nutritionnel moyen (BNM), mesuré sur un groupe d'individus, auquel sont ajoutés 2 écarts types représentant le plus souvent chacun 15 % de la moyenne, marge de sécurité statistique pour prendre en compte la variabilité interindividuelle et permettre de couvrir les besoins de la plus grande partie de la population, soit 97,5 % des individus » (Martin, 2001).

On peut établir un BNM et ainsi un ANC pour certains nutriments comme les vitamines et les minéraux, mais les macronutriments, et notamment les AG n'entrent pas facilement dans ce cadre. En effet, tous les AG sont catabolisables à des fins énergétiques. De plus, un grand nombre d'AG est synthétisé par l'organisme et enfin, il n'y a pas d'excrétion urinaire d'AG. Dans ce contexte, la mesure du BNM n'est ni pertinente ni réalisable. Par voie de conséquence, la détermination d'un ANC au sens strict n'est pas possible. De ce fait, ce que nous présentons comme des ANC pour les AG dans ce rapport sont en réalité des apports adéquats. Pour des raisons de pragmatisme, la terminologie « ANC » adoptée en 1981 lors de la première édition des références nutritionnelles françaises a été néanmoins conservée. Les valeurs proposées dans le cas des AG couvrent donc des réalités différentes et de surcroît variables en fonction de l'AG considéré. Pour les AG indispensables, le besoin physiologique, défini comme un besoin minimal, a été retenu comme base de travail.

Par ailleurs, afin de disposer d'outils pour repérer des déficiences voire des carences nutritionnelles en nutriments indispensables, et vu la somme de travaux disponibles sur le lien entre les AG et la santé, les méthodes d'établissement des ANC ont évolué depuis 1981 vers la recherche d'apports optimaux permettant de retarder l'apparition des pathologies (prévention primaire). Cette évolution est particulièrement applicable aux AG et a été largement appliquée dans l'élaboration de ces ANC. En effet, outre leur contribution à l'apport énergétique, les AG (et en particulier les indispensables) jouent de multiples rôles biologiques, en tant que constituants variés des structures membranaires et précurseurs de molécules de signalisation notamment. Les effets des AG sont multiples et variés sur de nombreuses fonctions physiologiques telles que les fonctions cérébrales (développement, vieillissement), mais aussi sur les aspects physio-pathologiques (maladies cardio-vasculaires, croissance tumorale, autres maladies liées à l'âge etc.). De nouveaux domaines (affections neuro-psychiatriques, dégénérescence maculaire liée à l'âge, etc.) qui n'avaient pas été pris en compte dans les ANC de 2001 et pour lesquels des données substantielles sont apparues depuis la rédaction de ceux-ci, ont été considérés dans ce rapport.

Ainsi, proposer des ANC pour les AG amène à considérer les besoins physiologiques ainsi que les aspects relatifs à la prévention des pathologies. C'est pourquoi la méthode de fixation des ANC pour chaque AG considéré a été la suivante :

- recherche du besoin physiologique minimal ;
- identification de données permettant de moduler le besoin physiologique minimal selon des considérations de physiopathologie, dans un objectif de prévention ;
- intégration et synthèse de l'ensemble des considérations physiologiques et physiopathologiques disponibles pour définir l'ANC.

Enfin, dans la mesure où la bibliographie le permettait, ont également été considérés les différents âges et stades physiologiques, enfants, adolescents, femmes enceintes et allaitantes, et personnes âgées.

1.3.3. Méthodes de sélection des articles scientifiques et de la revue de la littérature

Les AG sont avant tout des nutriments. Considérant que beaucoup de données en nutrition ont été et sont encore majoritairement acquises chez l'animal, le groupe de travail a intégré tous les types d'études, allant des études *in vitro* aux modèles animaux jusqu'aux études épidémiologiques. La complémentarité des approches permet de fournir le support scientifique validé pour l'établissement des ANC, mais pourra servir également aux expertises ponctuelles que le Comité d'Experts Spécialisé « Nutrition humaine » sera amené à réaliser en relation avec les AG (enrichissement).

Par ailleurs, les synthèses bibliographiques ont été menées soit en réalisant une revue systématique des études originales, soit en effectuant une mise à jour de revues déjà réalisées dans le cadre de précédents travaux d'expertise collective de l'Agence. Ce travail a porté sur les travaux publiés jusqu'à août 2009. De plus quelques articles clefs publiés depuis cette date ont été ajoutés.

1.3.4. Démarche collective

Le groupe de travail a collectivement organisé ses travaux en demandant aux membres compétents une recherche et un exposé bibliographique par thématique. Dans un second temps et sur l'ensemble des thématiques, une discussion a été initiée afin de préciser les données à mettre en exergue et d'évoquer les éléments d'interprétation de ces données au regard des objectifs fixés, des limites, des controverses, etc. Cette méthode a permis au groupe de travail de disposer d'une base commune de discussion sur l'ensemble des thématiques. Les synthèses bibliographiques par thématique ont ensuite été rédigées par les membres compétents, en tenant compte des conclusions de la discussion collégiale, puis validées par l'ensemble du groupe. A l'issue de ce travail bibliographique, une discussion collective a permis : (1) de lister les AG pour lesquels il était justifié et possible de définir un ANC et (2) de définir sa valeur en tenant compte à la fois du besoin physiologique et des considérations de prévention des pathologies.

Lorsque le thème abordé n'était pas précisément couvert par les compétences présentes dans le groupe de travail, des auditions ont été organisées et le groupe de travail a intégré ces données dans le rapport final.

Le projet de rapport a fait l'objet de relecture par des experts membres du CES. Enfin, le rapport a été présenté à plusieurs reprises au CES « Nutrition humaine » les 25 juin et 29 octobre 2009, puis validé par ce CES lors de sa réunion du 4 novembre 2010. Il présente les éléments scientifiques qui sous-tendent les ANC publiées par l'Afssa dans son avis du 1^{er} mars 2010. Il décrit dans un premier temps les aspects biochimiques et physiologiques permettant de déterminer les besoins physiologiques minimaux et dans un second temps, les éléments bibliographiques relatifs aux pathologies citées ci-dessus permettant de moduler les besoins physiologiques et de définir des ANC.

2. LES ACIDES GRAS : ASPECTS BIOCHIMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

2.1. Structures et fonctions

2.1.1. Introduction

Les AG sont les constituants majeurs des différentes classes de lipides que sont les triglycérides, les phospholipides, les sphingolipides et minoritairement les esters de cholestérol. Les triglycérides (TG) représentent 95 à 98 % des lipides alimentaires ingérés. Ils sont constitués d'une molécule de glycérol estérifiée par trois AG. Dans l'organisme, les triglycérides, situés principalement dans les tissus adipeux, constituent la forme principale de stockage de l'énergie. Les phospholipides (PL) sont constitués le plus souvent d'une molécule de glycérol estérifiée par deux AG et un acide phosphorique, lui-même lié à un alcool aminé (choline, éthanolamine...) ou non (glycérol, inositol...). Les phospholipides sont des lipides de structure car ils sont constituants des membranes cellulaires et en assurent entre autre la fluidité. Les sphingolipides sont également présents dans les membranes cellulaires et jouent un rôle important dans la reconnaissance et la signalisation cellulaires.

Les structures des AG sont bien décrites, leurs fonctions sont de toute première importance mais les besoins nutritionnels sont complexes et difficiles à établir. Les AG ont en général deux origines additives : l'alimentation et la synthèse par l'organisme. Dans le cas des AG indispensables, l'apport alimentaire est la seule source possible puisque la synthèse est impossible chez l'animal et l'Homme.

La nomenclature des AG repose sur le nombre d'atomes de carbone et le nombre de doubles liaisons. Par convention, la notation des AG est la suivante **C_n : x n-y** où **n** représente le nombre d'atomes de carbone, **x** représente le nombre de doubles liaisons dans la molécule et **n-y** la position de la double liaison la plus proche de l'extrémité méthyle. Par exemple, C18:1 n-9 est un acide gras à 18 atomes de carbone comportant une double liaison située à 9 carbones de l'extrémité méthyle (CH₃) : c'est l'acide oléique. Le **Tableau 25** placé en Annexe 1 illustre la grande diversité des acides gras.

Les AG peuvent être classés de différentes manières selon leur structure :

- **En fonction de la longueur de la chaîne carbonée** qui varie de 4 à plus de 24 carbones. Les AG à chaîne moyenne ou courte (AGCM) ont un nombre d'atomes de carbones compris entre 4 et 10. A partir de 12 atomes de carbone, on parle d'AG à longue chaîne (AGLC). La longueur de chaîne a des conséquences sur l'état physique (liquide ou solide). La longueur de chaîne intervient également dans la digestion et l'absorption dans le tube digestif.
- **En fonction de leur degré d'insaturation**, c'est à dire du nombre de doubles liaisons carbone-carbone dans la molécule. On distingue alors les AG saturés, monoinsaturés (une double liaison) et polyinsaturés (plusieurs doubles liaisons). Le degré d'insaturation influence de manière importante le point de fusion de l'AG. Ainsi, à nombre égal d'atomes de carbone, un AG insaturé sera liquide à température plus faible qu'un AG saturé.

a) Les AG saturés

Les AG saturés (AGS) sont synthétisés par l'Homme (comme par tous les organismes vivants), en particulier dans le foie, le cerveau et le tissu adipeux. Leur longueur de chaîne

varie de 4 à plus de 20 carbones. Leur synthèse est très variée : l'acide palmitique (C16:0) est le plus intensément synthétisé comme premier acide gras produit à partir du glucose et de l'acétate, dans une voie qui va directement de 2 à 16 carbones. Les AGS à plus longue chaîne sont produits en moindre quantité par élongation dans les tissus et les AGS plus courts sont synthétisés par la glande mammaire en lactation, de manière spécifique. En plus de leur origine endogène, les AGS sont apportés abondamment par l'alimentation.

Il est maintenant bien démontré que les AGS ont des origines, des métabolismes et des fonctions différentes et qu'on ne doit surtout pas les considérer comme constituant un ensemble homogène (Hughes et al., 1996, Legrand et Rioux, 2010).

Le plus court des AGS est l'acide butyrique (C4:0). Son action positive a été démontrée sur l'entrée en apoptose de plusieurs types de cellules tumorales, par son effet régulateur sur les déacétylases d'histones (Entin-Meer et al., 2005, Wang et al., 2006). Ceci constitue sans doute une explication de son rôle avéré protecteur contre le développement du cancer colorectal (Sengupta et al., 2006).

Les AGS à chaîne moyenne (C6:0 acide caproïque, C8:0 acide caprylique, C10:0 acide caprique) constituent un groupe particulier et intéressant. En effet, leur principale caractéristique physiologique (en rapport avec leur présence dans le lait des mammifères) est le fait qu'ils sont absorbés directement et rapidement dans la veine porte avec passage obligé dans le foie où ils peuvent être directement oxydés faisant d'eux de rapides pourvoyeurs d'énergie (Bach et Babayan, 1982), tandis que les AG à longue chaîne empruntent le circuit lymphatique puis la circulation générale après intégration dans les chylomicrons, ce qui leur donne la possibilité de se déposer dans les tissus adipeux et une moindre possibilité d'être catabolisé dans le foie. Ceci semble expliquer le rôle neutre de ces AGS à chaînes moyennes voire plutôt protecteur contre l'adiposité chez l'animal (Geliebter et al., 1983) et l'Homme (Nosaka et al., 2003, Tsuji et al., 2001). Une explication complémentaire est probablement l'effet inhibiteur de l'acide caprylique (C8:0) sur la synthèse hépatique de l'apolipoprotéine B nécessaire à la sécrétion des VLDLs (very low density lipoproteins) hépatiques (Tachibana et al., 2005). De plus, contrairement à certains AGS à longue chaîne (laurique, myristique et palmitique) les AG à chaîne moyenne n'ont aucun effet hypercholestérolémiant (Hegsted et al., 1965, Keys et al., 1957, Keys et al., 1965). Ils ne sont pas non plus associés au risque cardiovasculaire (Hu et al., 1999). Enfin, il est rapporté également un rôle antiviral pour ces 3 AG à chaîne moyenne (Neyts et al., 2000).

Les AGS à longue chaîne (C>10) sont les plus abondants dans l'alimentation. Ce sont les acides laurique (C12:0), myristique (C14:0), palmitique (C16:0) et stéarique (C18:0). Ces AGS sont tout d'abord des constituants des triglycérides de réserve et assurent à ce titre une part importante de l'apport énergétique. Ils sont également constituants des phospholipides, à la fois des phosphoglycérides où ils représentent 1/3 à 1/2 des AG, et des sphingolipides, où l'acide palmitique est constitutif de la sphingosine et où l'acide stéarique est ensuite incorporé. Comme les autres phospholipides, les sphingolipides sont des constituants importants des membranes. Dans les membranes, ce sont les AGS des sphingolipides qui assurent, aux côtés du cholestérol, l'établissement de zones rigides (radeaux lipidiques et cavéoles) nécessaires aux activités des enzymes, transporteurs et récepteurs qui s'y trouvent. Les sphingolipides sont en outre directement impliqués dans la croissance et la différenciation cellulaire, dans le déclenchement de l'apoptose et dans la réponse au stress (Beauchamp et al., 2009).

Les AGS à longue chaîne sont en partie convertis par désaturation en AG mono-insaturés, mais avec une efficacité significativement différente et croissante avec la longueur de chaîne (Legrand et al., 2002). L'acide palmitique est le plus activement synthétisé par l'homme, et c'est aussi l'AGS le plus abondant de l'alimentation (origine animale et végétale). C'est donc l'AGS dont l'accumulation est maximale dans les tissus. Par ailleurs, l'acide

myristique est beaucoup plus intensément catabolisé (β -oxydé) que l'acide palmitique. Ainsi, l'acide myristique a dans la cellule un avenir court et en tous cas disparaît plus vite que l'acide palmitique dont il participe à l'accumulation par élongation très active (Rioux et al., 2000). L'acide myristique a également un rôle fonctionnel majeur pour la cellule : il acyle (myristoylation) un nombre important de protéines et leur permet ainsi d'exercer leur rôle dans la cellule (Beauchamp et al., 2009, Casey, 1995, Rioux et al., 2002). Cette fonction fait partie des modifications co- ou post-traductionnelles des protéines. Les rôles de la myristoylation des protéines commencent à être mieux connus : (a) permettre l'insertion de la protéine dans la membrane, conférant à l'acide myristique le rôle d'ancre hydrophobe (Duronio et al., 1992), (b) induire le ciblage subcellulaire spécifique (Grand, 1989), (c) agir sur la conformation, la stabilisation et les interactions entre protéines. Par ailleurs, l'acide myristique a aussi la capacité d'activer les désaturases (dans la cellule animale et humaine) (Dabadie et al., 2005, Dabadie et al., 2004, Jan et al., 2004), enzymes dont le rôle est d'incorporer des doubles liaisons au cours de la synthèse des AG insaturés à très longue chaîne à partir de leur précurseur (acides linoléique et α -linoléique).

Notons enfin que certains AGS à très longue chaîne ($C > 18$) occupent une place importante dans la structure des membranes nerveuses, notamment dans la myéline (Bourre et al., 1976).

b) Les AG monoinsaturés

Comme les AGS, et à la différence des AGPI essentiels, les AG monoinsaturés (AGMI) proviennent, d'une part de la synthèse endogène (chez l'Homme comme chez quasiment tous les êtres vivants), et d'autre part de l'alimentation. Leur synthèse endogène est réalisée par la delta-9-désaturase qui introduit une double liaison sur l'acide palmitique et sur l'acide stéarique, conduisant respectivement à l'acide palmitoléique ($C_{16}:1\ n-7$) et à l'acide oléique ($C_{18}:1\ n-9$), pour ce qui concerne les deux principaux (**Figure 1**). Précisons que, quantitativement, l'acide palmitoléique est très faiblement synthétisé par rapport à l'acide oléique et quasiment absent de l'alimentation. L'acide oléique est lui activement synthétisé par les cellules et très abondant dans tous les aliments d'origine animale et végétale. Il représente donc la quasi-totalité des AGMI en nutrition humaine.

L'acide oléique est utilisé comme source d'énergie, il est également constituant de tous les types de lipides, en particulier des triglycérides de réserve (tissu adipeux) qu'il maintient, grâce à la monoinsaturation, à l'état fluide à la température corporelle. L'acide oléique est aussi le substrat préférentiel de l'enzyme estérifiant le cholestérol. Les esters de cholestérol ainsi formés représentent la forme de transport du cholestérol au sein des lipoprotéines. De plus, au niveau hépatique, l'acide oléique endogène favorise la sécrétion des triglycérides sous forme de VLDL (Legrand et al., 1997). Il est à noter que les dérivés à très longues chaînes de l'acide oléique, notamment à 24 atomes de carbone, sont importants dans les structures cérébrales, en particulier dans la myéline (Bourre et al., 1976). Enfin, comme pour les AGS et AGPI, l'acide oléique est constituant des phospholipides membranaires et participe à la modulation de l'activité des enzymes, des transporteurs et des récepteurs.

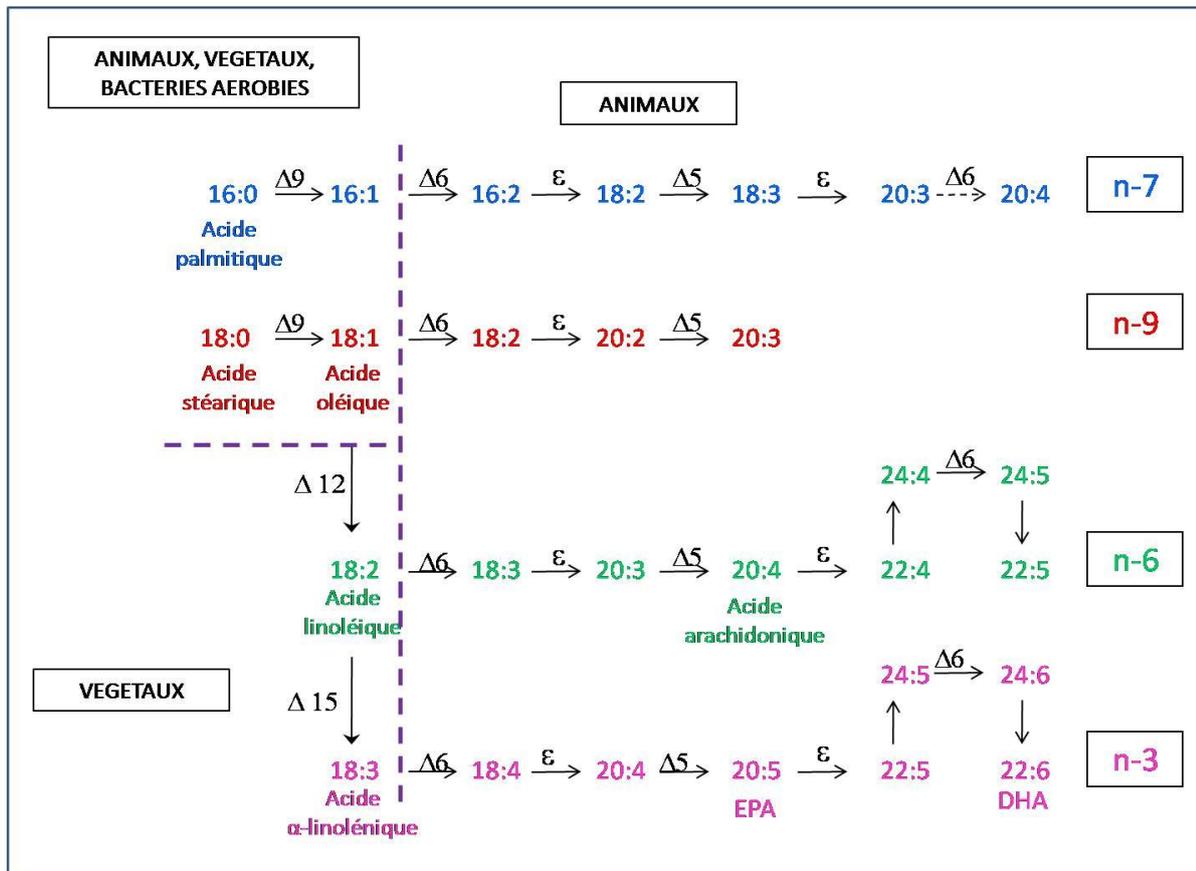


Figure 1. Biosynthèse des AG insaturés, familles d'AG

Le symbole Δ indique une désaturation, avec la place de la double liaison introduite repérée à partir du groupe carboxyle COOH. Le symbole ε indique une élongation. Les familles n-7 et n-9 ne sont pas essentielles car leur précurseur est synthétisable par l'Homme (et l'animal). Les familles n-6 et n-3 constituent les AG essentiels.

c) Les AGPI n-6 et n-3

Généralités, structures, métabolisme

Parmi les AG polyinsaturés (AGPI), il existe deux familles d'AG nommées n-6 ou oméga 6 (ω6) et n-3 ou oméga 3 (ω3), issues respectivement de l'acide linoléique (C18:2 n-6) et de l'acide α-linolénique (C18:3 n-3).

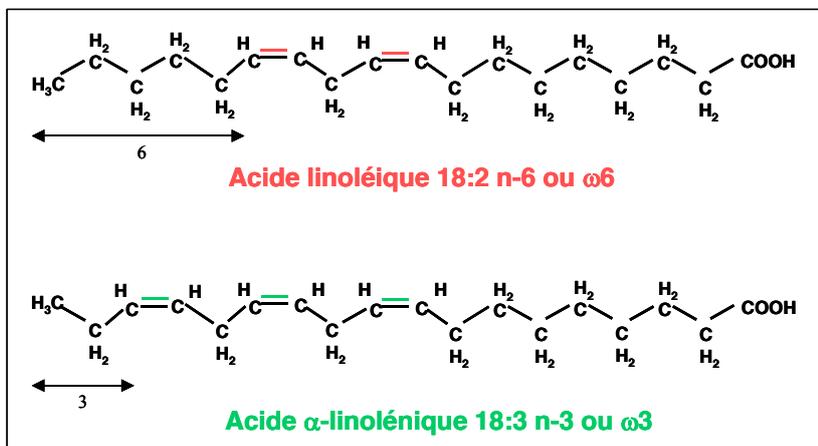


Figure 2. Les deux AG indispensables, position des doubles liaisons

Ces deux AG sont « indispensables » car rigoureusement requis pour la croissance normale et les fonctions physiologiques des cellules, mais non synthétisables par l'Homme ou l'animal. En effet, l'acide linoléique et l'acide α -linoléique sont synthétisés chez les végétaux à partir de l'acide oléique, par les $\Delta 12$ et $\Delta 15$ désaturases (**Figure 1**). Ils ont leur première double liaison située respectivement à 6 carbones (n-6) et 3 carbones (n-3) de l'extrémité méthyle, doubles liaisons impossibles à insérer par les animaux et l'Homme. Cependant, l'Homme et les animaux peuvent ensuite convertir ces deux AG indispensables en AG dérivés appelés « conditionnellement indispensables » car ils sont rigoureusement requis si les précurseurs sont absents. Ce sont principalement l'acide arachidonique (C20:4 n-6) pour les AGPI n-6, l'acide eicosapentaénoïque (EPA, C20:5 n-3) et l'acide docosahexaénoïque (DHA, 22:6 n-3) pour les AGPI n-3. L'ensemble des AG indispensables et conditionnellement indispensables constituent les « AG essentiels ». La conversion des précurseurs indispensables en dérivés s'effectue par une suite de réactions de désaturation qui ajoutent des doubles liaisons sur le segment carboxyle, et de réactions d'élongation qui allongent la chaîne carbonée à cette même extrémité (**Figures 1 et 2**, Legrand, 2003). Les étapes les plus limitantes de la biosynthèse de ces dérivés sont les désaturations. De plus, les désaturases et les élongases étant communes aux trois familles n-6, n-3 et n-9 (acide oléique) et même aux AG *trans*, il y a donc compétition entre ces familles pour l'obtention et la disponibilité des AG dérivés (Legrand, 2003). Récemment mesurées *in vivo* chez l'Homme, ces conversions sont faibles mais non négligeables, avec une plus ou moins bonne efficacité suivant le sexe, l'état endocrino-métabolique, le statut physiologique, physiopathologique, l'âge et le régime suivi ((Brenna, 2002, Goyens et al., 2006, Igarashi et al., 2007, Plourde et Cunnane, 2007). Ceci confirme d'anciennes données *in vitro* montrant que l'Homme désature environ dix fois moins activement que le rat (Descomps, 2003). Notons enfin qu'il n'y a pas chez l'animal et chez l'Homme, de transformation métabolique de l'une à l'autre des deux familles n-6 et n-3.

L'essentialité de ces AG (y compris dans son approche historique) sera présentée dans la partie suivante (2.2).

Fonctions biochimiques et rôles physiologiques

Les AGPI essentiels ont 5 fonctions principales (**Tableau 1**) :

- 1) Sous forme de phospholipides, ces AG sont des constituants universels des membranes biologiques, ils modulent leur fluidité et l'activité des protéines qu'elles contiennent (enzymes, récepteurs, transporteurs...). On peut citer comme exemple le cas du DHA dont la concentration très élevée dans le photorécepteur rétinien, permet les changements de conformation du photopigment (Niu et al., 2004), ou encore son rôle dans la ségrégation des radeaux lipidiques (rafts) (Shaikh et al., 2004). On peut également citer le rôle des AG n-3 dans la neurotransmission monoaminergique au niveau des synapses (Chalon et al., 2001). D'autres implications concernent des voies de signalisation comme les protéines kinases C (Kim et al., 2004).
- 2) Certains de ces AG (l'acide arachidonique pour la famille n-6 et l'EPA pour la famille n-3) sont aussi (*via* les cyclooxygénases et lipoxygénases) les deux principaux précurseurs de médiateurs lipidiques oxygénés hautement spécifiques (eicosanoïdes : prostaglandines, thromboxanes...) modulant de très nombreuses fonctions cellulaires, pouvant produire selon la famille considérée (n-3 ou n-6) des effets tantôt complémentaires et tantôt opposés. Les fonctions de ces médiateurs sont multiples et variées. On peut citer d'abord l'hémostase et l'agrégation plaquettaire (thromboxane A2 et prostacycline PGI2). Sont également régulés par les eicosanoïdes l'activité du système immunitaire (Boyce, 2005), l'activité neuronale et l'inflammation au niveau du système nerveux central (Bazan, 2005), la

croissance et la différenciation cellulaires (y compris les adipocytes), la lipolyse (Ailhaud et al., 2006), et de nombreux aspects de la physiologie de la reproduction. Les mécanismes d'action de ces eicosanoïdes reposent généralement sur des récepteurs couplés aux protéines G, puis sur l'AMP cyclique, les cascades de la protéine kinase A et la mobilisation du calcium.

- 3) Le DHA est également précurseur de dérivés oxygénés (appelés cette fois les docosanoïdes : (neuro)protectine D1 et neuroprostanes), lui conférant des fonctions spécifiques dans le cerveau. La neuroprotectine D1 a des effets anti-inflammatoires en inhibant l'infiltration des leucocytes (Serhan et al., 2004) et est également impliquée dans le processus d'apoptose (Bazan, 2007). Les neuroprostanes exercent également des effets neuroprotecteurs.
- 4) Les AGPI essentiels sont aussi régulateurs d'un grand nombre de gènes par l'intermédiaire de l'activation de facteurs de transcription comme les PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor). Les gènes concernés sont en particulier ceux du métabolisme lipidique et ceux de la β -oxydation dans le foie. D'autres facteurs de transcription sont également impliqués comme SREBP (sterol regulatory element binding protein), le récepteur aux rétinoïdes RXR (retinoid X receptor), le récepteur hépatique LXR (liver X receptor) (pour revue voir Alessandri et al., 2004) et le récepteur FXR (Farnesoid X Receptor) (Zhao A et al., 2004). Ces actions régulant la β -oxydation, la lipogenèse et la lipolyse expliquent les propriétés hypolipidémiantes des AGPI et sont également impliquées dans le syndrome métabolique et l'obésité.
- 5) L'acide arachidonique est également constituant majoritaire des anandamides et autres endocannabinoïdes, impliqués dans la stimulation de la prise alimentaire et l'inhibition de la lipolyse (Di Marzo et Petrosino, 2007, Migrenne et Magnan, 2006).
- 6) Enfin n'oublions pas que les AGPI sont (comme tous les AG) des sources énergétiques et de ce point de vue, de très bons substrats de la bêta-oxydation. Cette dernière peut donc se révéler une très forte concurrente pour les activités spécifiques présentées ci-dessus.

Tableau 1. Rôles physiologiques majeurs exercés par les AGPI n-6 et n-3.

AGPI	Rôles physiologiques majeurs
Série n-6	
* Acide linoléique (18:2 n-6)	* AG indispensable, précurseur métabolique des AGPI n-6. Exerce des fonctions essentielles en tant que constituant majeur des lipides membranaires (rôle structural)
* Acide gamma-linolénique (18:3 n-6)	* Pas de fonction démontrée. Possèderait des propriétés anti-inflammatoires en provoquant l'accumulation de l'acide dihomogamma-linolénique et en limitant la synthèse d'acide arachidonique (Chilton <i>et al.</i> , 2008)
* Acide dihomogamma-linolénique (20:3 n-6)	* AG essentiel en tant que précurseur des prostanoides de la série 1 et des leucotriènes de la série 3
* Acide arachidonique (AA, 20:4 n-6)	* AG essentiel. Il exerce trois fonctions majeures spécifiques comme constituant ubiquitaire des lipides de structure, précurseur de médiateurs lipidiques (prostanoides de la série 2, leucotriènes de la série 4, AG hydroxylés (HETE, EET, lipoxines) et endocannabinoïdes) et régulateur de l'expression génique
* Acide adrénique (22:4 n-6)	* Pas de fonction démontrée
* Acide docosapentaénoïque (22:5 n-6)	* Synthétisé et incorporé dans les lipides membranaires en situation de carence alimentaire en AGPI n-3 (marqueur biologique spécifique)
Série n-3	
* Acide α -linoléique (18:3 n-3)	* AG indispensable en tant que précurseur métabolique des AGPI n-3
* Acide stéaridonique (18:4 n-3)	* Pas de fonction démontrée. Pourrait moduler la lipémie (réduction du taux de triglycérides circulants) en modulant l'expression des gènes de l'anabolisme lipidique au niveau du foie (Chilton <i>et al.</i> , 2008)
* Acide eicosapentaénoïque (EPA, 20:5 n-3)	* AG essentiel, précurseur de médiateurs lipidiques (prostanoides de la série 3, leucotriènes de la série 5, et AG hydroxylés (HETE, EET, lipoxines)) et régulateur de l'expression génique
* Acide docosapentaénoïque (DPA n-3, 22:5 n-3)	* Pas de fonction démontrée
* Acide docosahexaénoïque (DHA, 22:6 n-3)	* AG indispensable. Il exerce trois fonctions majeures spécifiques comme constituant ubiquitaire des lipides de structure du système nerveux central (rôle structural), précurseur de médiateurs lipidiques (docosanoïdes, endocannabinoïdes), et régulateur de l'expression génique (effet direct ou indirect par ses dérivés)

AGPI, acides gras polyinsaturés ; HETE, acides hydroxyeicosatétraénoïques ; EET, acides époxyeicosatriénoïques.

Nous n'avons présenté ici que les AGPI n-6 et n-3. Notons qu'il existe néanmoins d'autres AGPI issus de l'acide palmitoléique (n-7) et de l'acide oléique (n-9) (**Figure 1**), dont la synthèse est toujours possible chez l'Homme et les animaux (synthèse d'ailleurs active en cas de carence en AG essentiels).

d) Autres AG : les « conjugués » et les « trans »

Les AG sont dits conjugués quand leurs doubles liaisons (il y en a donc au moins deux dans un acide gras conjugué) sont elles mêmes conjuguées c'est à dire séparées par une seule simple liaison (au lieu de deux dans les AGPI natifs). Les AG *trans* sont définis par la présence d'une (ou plusieurs) double(s) liaison(s) de configuration géométrique *trans* (les deux atomes d'hydrogène sont placés de part et d'autre du plan de la double liaison concernée), par opposition aux doubles liaisons *cis* issues des désaturations (les deux atomes d'hydrogène sont placés du même coté du plan de la double liaison). Dans les deux cas (AG conjugués et *trans*), il s'agit d'un remaniement naturel ou non, des AGPI natifs. Les AG conjugués et *trans* (ces caractères peuvent être cumulés) d'origine naturelle proviennent principalement de la biohydrogénation des AGPI par les bactéries du rumen au cours de laquelle certaines doubles liaisons restantes passent à l'état *trans*. Mais dans les aliments, les AG conjugués et *trans* peuvent également avoir une origine non naturelle : on peut les trouver dans certaines margarines et graisses végétales « hydrogénées », suite à une hydrogénation chimique partielle des huiles végétales (Afssa, 2005).

2.2. Essentialité et indispensabilité de certains acides gras

2.2.1. Acide linoléique : de la découverte de son indispensabilité jusqu'à la compréhension de ses fonctions physiologiques majeures

Plusieurs données expérimentales publiées par Burr et Burr entre 1927 et 1930 conclurent à la notion d'indispensabilité de certains AG contenus dans les matières grasses alimentaires (Sinclair, 1990). Avec l'emploi de régimes expérimentaux totalement dépourvus de lipides, ces auteurs ont décrit chez le rat des symptômes caractérisant un déficit d'apport alimentaire en AG : retard de croissance, chute de poils, nécrose de la queue, dessèchement de la peau s'accompagnant de desquamation, de dermatites et de parakératoses ainsi que de difficultés à se reproduire correctement (stérilité du mâle, augmentation de la durée de gestation, hémorragies à la naissance, mortalité importante) (Burr et Burr, 1929) (et pour revues Holman (1970) et Holman, (1998)). Cette symptomatologie était accompagnée d'une infiltration lipidique du foie, de dépôts de cholestérol et de triglycérides, d'une fragilité accrue des membranes cellulaires et d'une augmentation de leur perméabilité ainsi que d'une altération des fonctions rénales. Ainsi, la mise en évidence d'un rôle autre qu'énergétique de certains AG alimentaires fit naître le concept d'AG indispensables chez le mammifère (« essential » chez les anglo-saxons). L'observation de ces symptômes suggéra dans un premier temps des propriétés de nature vitaminique, d'où une première dénomination de vitamine "F" (Evans et al., 1934). L'addition d'acide linoléique à la ration de ces animaux carencés corrigeait complètement ces symptômes à hauteur de 1,0-1,5 % des calories totales ingérées. En revanche, la supplémentation de la ration avec de l'acide α -linoléique, déjà identifié à l'époque, ne pouvait faire disparaître complètement les symptômes de carence les plus graves (Greenberg et al., 1950, Mackenzie et al., 1939). Les auteurs conclurent alors à la seule indispensabilité de l'acide linoléique pour le mammifère, et la dénomination vitamine « F » disparut en raison d'un apport alimentaire élevé pour éviter ces symptômes de carence.

Au cours des 30 années qui suivirent la publication de ces données expérimentales, l'étude du métabolisme des AGPI a été grandement approfondie chez l'animal (rat, souris, cobaye, singe, porc). L'une des premières démarches a été de vérifier que l'organisme était dans l'incapacité métabolique de synthétiser les acides linoléique et α -linoléique. En 1964, Holman mit en évidence les effets de compétition métabolique (inhibition) réciproque de certains AGPI des deux familles sur leur bioconversion, ce qui a conduit à la définition de la notion d'équilibre alimentaire entre n-6 et n-3 (rapport des AGPI précurseurs). Il a été ensuite mis en évidence que l'acide arachidonique était plus efficace que l'acide linoléique pour corriger les symptômes d'une carence en AGPI, que les AGPI n-6 étaient des constituants fondamentaux des membranes cellulaires (acides linoléique et arachidonique) et contrôlaient leur fonctionnement (exemples de l'hématurie et de la résistance des capillaires sanguins, du gonflement des mitochondries), et qu'ils jouaient un rôle actif dans la physiologie cutanée (effet barrière de la peau) (Holman, 1970). Mais c'est sans conteste la découverte de la filiation acide arachidonique-substances à activité hormonale que sont les prostaglandines, qui fit entrevoir les rôles des AGPI n-6 sous un angle biologiquement actif et essentiel, tandis que celui de l'acide α -linoléique, générant également des prostaglandines aux activités biologiques non encore établies, était mis à l'écart (Van Dorp et al., 1964). Enfin, un certain nombre de travaux a été conduit chez l'animal pour déterminer les besoins en AGPI n-6 en prenant simultanément en compte des critères physiologiques (croissance, desquamation) et biochimiques (teneurs tissulaires et plasmatiques en acides eicosaténoïques (20:3 n-9) et

arachidonique). En effet, l'acide eicosatriénoïque (n-9) est considéré comme un marqueur spécifique de déficit d'apport alimentaire en AGPI n-6 et également un indicateur du niveau de satisfaction des besoins en cette famille d'AG (Holman, 1970). C'est un AGPI non indispensable formé spécifiquement à partir de la bioconversion de l'acide oléique (18:1 n-9) (**Figure 1**). En prenant en compte ces critères, il a été montré que l'apport alimentaire minimum en acide linoléique nécessaire pour éviter tout symptôme physiologique et biochimique était de 1 % de l'énergie alimentaire, l'apport optimum recommandé étant alors fixé à 2 % (Holman, 1970). Notons que ces apports ont été établis en l'absence d'AG de la série n-3 (voir plus loin).

Le caractère indispensable des AGPI n'a été admis pour l'Homme qu'au début des années 60 après que certains des symptômes décrits précédemment furent retrouvés chez l'adulte alimenté par voie parentérale avec des solutés dépourvus de lipides (eczéma, lésions cutanées) ainsi que chez le nouveau-né recevant des laits infantiles dépourvus de toute graisse alimentaire (dessèchement et épaississement de la peau, desquamation) (Soderhjelm et al., 1970). Une nouvelle fois, l'acide linoléique fut reconnu comme le seul acide gras indispensable car son addition dans l'aliment lacté à raison de 1 % de l'apport énergétique faisait rapidement disparaître les symptômes chez les enfants recevant des laits infantiles. Chez l'Homme adulte, les situations de carence en AGPI n-6 ont été constatées exclusivement dans des situations d'alimentation par voie parentérale totale sans lipides (Soderhjelm et al., 1970).

2.2.2. Acide α -linoléique et la mise en évidence de ses rôles physiologiques majeurs

La possibilité que les AGPI n-3 puissent également exercer un rôle physiologique spécifique, mais distinct de celui des AGPI n-6, a été envisagée vers les années 1970. En effet, un acide gras à longue chaîne de cette famille, l'acide docosahexaénoïque (C22:6 n-3, DHA), est systématiquement retrouvé en quantité particulièrement abondante dans les phospholipides du système nerveux central (cortex, rétine) de tous les mammifères y compris l'Homme (pour revue Tinoco, 1982). Un grand nombre de travaux publiés entre 1975 et 1990 a alors montré qu'une déficience alimentaire en AGPI n-3 déséquilibrait le rapport entre la teneur cérébrale en acide arachidonique et celle du DHA, et provoquait spécifiquement des perturbations dans le fonctionnement des structures nerveuses : fonctions visuelles (diminution de l'acuité visuelle et de l'amplitude de l'onde b de l'électrorétinogramme chez le rat et le singe) et cognitives appréciées par des études comportementales chez le rongeur (modifications des capacités d'apprentissage, d'exploration, ...), et activités de certaines protéines membranaires (pour revues Alessandri et al., 2004 ; Fedorova et Salem, 2006 ; Lauritzen et al., 2001). La réduction des capacités d'apprentissage a été alors associée à des troubles de l'attention et de la mémoire qui peuvent être reliés à l'atteinte des voies de neurotransmission monoaminergique et cholinergique au niveau synaptique (processus de stockage et de libération des neurotransmetteurs) (Chalon, 2006). L'impact des AGPI n-3 sur les voies de neurotransmission sera traité en détail dans le chapitre 4.

Par ailleurs, un premier cas de carence en AGPI n-3 a été observé chez une fillette ayant reçu par voie entérale une émulsion dépourvue d'acide α -linoléique et déséquilibrée dans le rapport 18:2 n-6/18:3 n-3 (Holman et al., 1982). En 5 mois, l'enfant a présenté des troubles neurologiques atteignant à la fois le système sensoriel et moteur (torpeur, engourdissement, faiblesse à marcher, modification de la propagation de l'influx nerveux, vision voilée) et associés à une faible teneur sérique en DHA. Ces symptômes n'étaient pas irréversibles car la réintroduction d'acide α -linoléique à hauteur de 0,54 % de l'apport énergétique les faisait disparaître rapidement (quelques mois), tout en corrigeant le statut plasmatique en DHA.

Ces différentes études ont été menées simultanément chez l'animal et l'Homme et principalement centrées sur le développement cérébral. Elles ont été complétées par des observations effectuées chez les Esquimaux Groenlandais suggérant le rôle cardioprotecteur des graisses de poisson et de mammifères marins du fait de leur richesse en DHA et en EPA (Bang et al., 1971). Ces études ont conduit en 1985 à affirmer le caractère indispensable des AGPI n-3 pour l'Homme. Par ailleurs, la découverte que l'EPA était le précurseur dans la voie de synthèse des prostanoïdes a également contribué à cette affirmation (Fischer et al., 1986). Ce n'est que quelques années plus tard qu'il a été mis en évidence chez l'enfant nouveau-né, prématuré ou né à terme, que la consommation de laits infantiles pauvres en AGPI n-3 totaux, formulés exclusivement avec de l'huile de maïs, conduisait à une diminution de la concentration en DHA dans les membranes érythrocytaires et à un retard dans le développement de leurs fonctions visuelles comparativement à des enfants allaités au sein pris comme référence. Un apport équilibré en acide α -linoléique permettait alors de corriger ces atteintes neurosensorielles (voir pour revue Guesnet et Alessandri (1995)). D'autres cas de déficience en acide α -linoléique ont été rapportés chez des patients d'âge moyen et âgés (50-80 ans) et nourris par sonde gastrique pendant plusieurs années avec des préparations pauvres en AGPI n-3 (< 0,03 % de l'apport énergétique en 18:3 n-3) (Bjerve et al., 1987). Ces patients présentaient des dermatoses squameuses et des teneurs réduites en AGPI n-3 dans le plasma et les globules rouges (18:3 n-3, 20:5 n-3 et 22:6 n-3). La supplémentation des préparations avec de l'acide α -linoléique (> 0,3 % de l'apport énergétique) faisait rapidement disparaître ces symptômes et normalisait le statut sanguin en AGPI. Cependant, l'introduction simultanée d'acide linoléique n'a pas permis d'affirmer catégoriquement le rôle unique de la famille n-3 dans cette étude (Koletzko et Cunnane, 1988).

Les années 90 ont été consacrées à la détermination des besoins spécifiques en acide α -linoléique sur plusieurs modèles animaux, en se référant notamment à la teneur membranaire cérébrale optimum en DHA atteinte par accroissement de l'apport alimentaire. En prenant en compte les teneurs cérébrales chez le rat en croissance (Bourre et al., 1989, Guesnet et al., 1997) et en réalisant la comparaison avec les données cliniques (Holman et al., 1982), il a été déterminé à l'époque que 0,4 % de l'énergie totale ingérée était la valeur minimale en acide α -linoléique pour éviter une carence alimentaire en AGPI n-3 chez l'Homme.

Récemment, il a été observé chez le jeune animal que le catabolisme de l'acide α -linoléique par β -oxydation et le recyclage de ses atomes de carbone représentait une voie métabolique quantitativement 200 fois plus importante que la voie de bioconversion qui conduit à la synthèse du DHA (Cunnane, 2004). La β -oxydation du 18:3 n-3 conduirait ainsi à la production hépatique plus élevée d'acétyl-CoA et de corps cétoniques activement et spécifiquement recyclés dans les voies de néosynthèse cérébrale des AG non-indispensables et du cholestérol, et notamment au cours de la phase de myélinisation (Edmond et al., 1998). Ce devenir métabolique est une voie constitutive de première importance car elle est maintenue même en situation de déficience alimentaire en AGPI n-3 (Cunnane et al., 2006). Chez l'homme adulte, on a vu précédemment que la conversion récemment mesurée de l'acide α -linoléique en ses dérivés est très faible (Brenna, 2002, Goyens et al., 2006, Igarashi et al., 2007, Plourde et Cunnane, 2007). Ces observations suggèrent fortement que l'évaluation du besoin physiologique minimal en acide α -linoléique, anciennement établi à partir d'études animales, doit être revue à la hausse.

2.2.3. Acide docosahexaénoïque

Au cours de ces quinze dernières années, plusieurs données obtenues à la fois chez l'animal et chez l'Homme ont conduit à conclure que le DHA était un acide gras qu'il fallait considérer comme indispensable (voir la revue de Cunnane (2003)). C'est tout d'abord chez le nourrisson que de premiers éléments de preuve ont été apportés (Guesnet et al., 2005). En effet, le statut corporel en DHA des enfants allaités avec des préparations n'apportant que de l'acide α -linoléique (sang, cortex cérébral) est inférieur à celui des enfants allaités au sein ou avec des préparations spécifiquement enrichies en DHA, démontrant en conséquence des capacités de synthèse endogène de cet AGPI insuffisantes au regard des besoins. Par ailleurs, l'augmentation d'un facteur 2 à 3 de l'apport alimentaire en acide α -linoléique ne permet pas d'augmentation significative des teneurs plasmatique et érythrocytaire en DHA du nourrisson ; il provoque au contraire l'accumulation d'acide docosapentaénoïque de la série n-3 (C22:5 n-3, DPA n-3) suggérant une limite métabolique des dernières étapes de la voie de biosynthèse du DHA (Jensen et al., 1996). Cette particularité métabolique a été également retrouvée chez l'Homme adulte omnivore en bonne santé (pour revues (Arterburn et al., 2006 ; Plourde et Cunnane, 2007)). Ainsi, l'accroissement de l'apport alimentaire en acide α -linoléique de 2 à 15 g.j⁻¹ ne permet pas d'élever la concentration circulante en DHA et provoque, au contraire, l'accumulation de l'EPA et du DPA n-3.

La supplémentation en EPA ne permettant également pas l'accroissement du DHA, il a été proposé l'hypothèse que l'Homme adulte possédait un taux limité de conversion du 18:3 n-3 en DHA en incriminant les dernières étapes de la voie de biosynthèse (étape de rétroconversion peroxysomale) (Langelier et al., 2005). Les 9 études de suivi métabolique réalisées chez l'Homme adulte au moyen d'isotopes stables ont confirmé dans leur majorité ces dernières données, montrant que le taux de conversion de l'acide α -linoléique en DHA (et non en EPA) était très bas (entre 0,05 et 4 %, et moins de 1 % dans la majorité des études) (**Figure 3**).

Le statut corporel en DHA des sujets végétariens stricts ne consommant pas de DHA mais consommant plus de 18:3 n-3 avec un rapport 18:2 n-6/18:3 n-3 relativement élevé, illustre cette faible capacité de conversion métabolique des AGPI n-3. En effet, leur statut corporel, déterminé sur la base des teneurs retrouvées dans le lait maternel, dans le sang des nourrissons à la naissance et dans le plasma des adultes reste inférieur de 50 % au statut des sujets omnivores (Kornsteiner et al., 2008, Reddy et al., 1994, Rosell et al., 2005, Sanders et Reddy, 1992).

L'ensemble des données recueillies chez l'animal rejoignent ces constatations car elles démontrent que le niveau optimal d'incorporation du DHA dans les membranes cellulaires est significativement supérieur avec le DHA alimentaire comparativement à l'acide α -linoléique (Su et al., 1999).

Par ailleurs, le taux de conversion est plus élevé chez la femme que chez l'homme (statut hormonal et rôle des œstrogènes), permettant ainsi de répondre à des périodes physiologiques spécifiques, et notamment pour couvrir les besoins élevés en AGPI n-3 du fœtus puis du nouveau-né au cours de la période périnatale (Childs et al., 2008). *In vitro* l'œstradiol est capable de stimuler la voie de biosynthèse des dérivés n-3 (Alessandri et al., 2008). Cette caractéristique chez la femme résulterait également d'une moindre utilisation des AGPI précurseurs à des fins énergétiques (β -oxydation notamment).

L'ensemble de ces données a contribué à considérer le DHA comme indispensable et à conduire différents comités de nutrition à proposer des recommandations pour cet AGPI, soit 0,1 % de l'apport énergétique (Simopoulos et al., 2000).

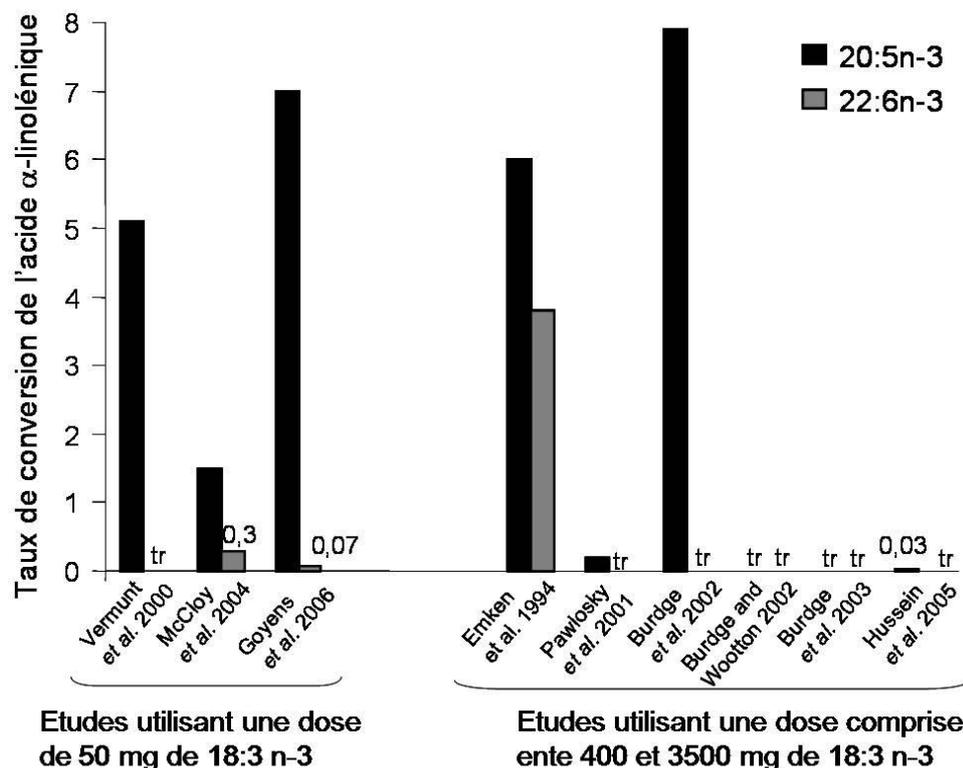


Figure 3. Taux de conversion (%) de l'acide α -linoléique en EPA et DHA chez l'homme adulte omnivore en bonne santé estimés au moyen d'isotopes stables (adapté de Plourde et Cunnane, 2007).

tr, traces

2.2.4. Acide arachidonique et acide eicosapentaénoïque

L'acide arachidonique (AA, C20 :4 n-6) est un acide gras essentiel d'importance majeure en raison de la multiplicité des fonctions physiologiques qu'il exerce (**Tableau 1**). Contrairement au DHA de la famille n-3, l'AA est synthétisé efficacement chez l'Homme adulte par conversion de son précurseur, l'acide linoléique, dès lors que l'alimentation apporte une quantité suffisante de ce dernier (Plourde et Cunnane, 2007). L'argumentaire est identique pour l'EPA dont le taux de conversion à partir de l'acide α -linoléique est non négligeable chez l'Homme (**Figure 3**).

2.2.5. AG totaux

Les considérations précédentes sur l'importance et la disponibilité des différents AGPI (et en particulier le DHA) qui sont par nature limitants dans l'alimentation, suggèrent d'établir un besoin physiologique minimal en AG totaux. Dans l'étude SU.VI.MAX, la réduction des apports lipidiques à moins de 30 % de l'AE conduit à réduire significativement les apports en AGPI dont les besoins ne sont plus assurés, notamment dans le contexte alimentaire des pays occidentaux : dans ces conditions, en effet, les niveaux d'apports pour l'acide α -linoléique et le DHA s'abaissent respectivement à 0,3 % et 0,03 % de l'AE (Astorg et al., 2004).

2.3. Détermination des besoins physiologiques minimaux chez l'adulte en situation physiologique normale

A l'issue de cette approche biochimique et physiologique, on dispose déjà de solides éléments pour estimer des besoins physiologiques minimaux. En l'état des données scientifiques disponibles, l'évaluation de ces besoins chez l'homme et la femme adultes se limite aux AG indispensables et à la part des AG totaux dans l'apport énergétique (AE) (Tableau 2).

* **AG totaux.** Le groupe de travail considère que la valeur de 30 % de l'AE constitue le besoin physiologique minimal en AG totaux. En effet, un apport en lipides inférieur à 30 % de l'AE conduit à réduire très significativement les apports en AGPI (DHA) en dessous des besoins dans le contexte alimentaire des pays occidentaux.

* **Acide linoléique.** Un débat au niveau international est apparu sur le besoin physiologique minimal en acide linoléique suggérant que les valeurs proposées avaient été surestimées dans les études chez l'homme, en raison d'un biais méthodologique majeur : l'absence d'apport d'AGPI n-3 (Cunnane, 2003). Or il a été montré chez l'animal que l'addition d'acide α -linoléique aux régimes carencés en acide linoléique limitait les signes de carence et les altérations observées sur la croissance et ainsi réduisait les besoins spécifiques en acide linoléique (Bourre et al., 1996, Cunnane, 2003, Ailhaud et al., 2008). La nécessité de réévaluer le besoin physiologique minimal en acide linoléique a également pour objectif de limiter le déséquilibre entre les deux familles d'AGPI lorsque la consommation en AGPI n-3 (précurseur α -linoléique et dérivés à longue chaîne) est faible (Simopoulos et al., 2000). En effet, ce déséquilibre est préjudiciable à la synthèse des AGPI à longue chaîne de la série n-3 (EPA et DHA) et à leur incorporation dans les tissus, ce qui pourrait accentuer un certain nombre de perturbations physiologiques et contribuer à l'apparition de pathologies telles que des affections neuro-psychiatriques, les maladies cardiovasculaires, les pathologies inflammatoires, le diabète et l'obésité (Ailhaud et al., 2008, Ailhaud et al., 2006, Innis, 2007, Simopoulos, 2002). Le groupe de travail considère donc, en accord avec les recommandations internationales (Simopoulos et al., 2000 ; ISSFAL 2004) que le besoin physiologique minimal en acide linoléique est de 2 % de l'AE pour l'adulte, ce qui équivaut à $4,4 \text{ g.j}^{-1}$ pour un apport énergétique de 2000 Kcal.j^{-1} .

* **Acide α -linoléique.** Il a été montré récemment chez l'homme comparativement au rongeur, que l'acide α -linoléique est encore plus catabolisable et très faiblement converti jusqu'au DHA. Il convient donc, afin de couvrir les besoins de la quasi-totalité de la population, de définir pour l'homme un besoin physiologique minimal plus élevé que la valeur issue antérieurement des études animales sur rongeurs. Sur la base des données disponibles, et en accord avec les recommandations internationales (Simopoulos et al., 2000 ; ISSFAL 2004), le besoin physiologique minimal en acide α -linoléique est estimé par le groupe de travail à 0,8 % de l'AE pour l'adulte, ce qui équivaut à $1,8 \text{ g.j}^{-1}$ pour un apport énergétique de 2000 Kcal.j^{-1} .

* **Rapport : acide linoléique / acide α -linoléique.** Compte tenu de la compétition entre les deux familles pour la synthèse et la disponibilité de l'EPA et du DHA, le rapport acide linoléique/acide α -linoléique est souvent évoqué. Il présente cependant moins d'intérêt dès lors que les besoins physiologiques en acides linoléique et α -linoléique sont adéquats et que les apports en EPA et DHA sont assurés. Néanmoins, ce rapport peut rester un repère pratique dans les cas de déséquilibre par déficit d'apport en acide α -linoléique et/ou par excès d'apport en acide linoléique et plus encore si s'ajoute un déficit d'apport en EPA et DHA. Ainsi et surtout dans ce dernier cas, il paraît également justifié d'évoquer désormais la

recherche d'une limite supérieure pour l'acide linoléique (Cunnane, 2004, ISSFAL, 2004), proposée à 3 % de l'AE par certains auteurs (Simopoulos et al., 2000).

* **AGPI n-3 à longue chaîne (DHA et EPA).** Les données nouvelles, et en particulier celles relatives à la très faible conversion de l'acide α -linoléique en DHA chez l'Homme, conduisent donc le groupe de travail à définir un besoin physiologique minimal pour le DHA. La valeur retenue est de 250 mg.j⁻¹ pour un adulte (0,1 % de l'énergie). Elle rejoint la valeur recommandée par d'autres comités de nutrition (Simopoulos et al., 2000, ISSFAL, 2004) et correspond aux données de consommation pour la population française (Astorg et al., 2004). La valeur de ce besoin physiologique est 2 fois plus élevée que la valeur des ANC de 2001, mais on ne disposait pas alors de données précises de consommation et le taux de conversion de l'acide α -linoléique en DHA était surestimé. En ce qui concerne l'EPA, et bien que les fonctions qu'exerce cet AGPI n-3 soient essentielles (précurseur d'une famille d'eicosanoïdes), le groupe de travail ne dispose pas actuellement d'arguments suffisants pour le considérer comme rigoureusement indispensable et définir un besoin physiologique minimal. En effet, la conversion de l'acide α -linoléique en EPA est significative dès lors que les apports en acide α -linoléique (et en acide linoléique pour des raisons de compétition) sont adéquats.

Tableau 2. Besoins physiologiques minimaux en AG totaux et en AGPI indispensables chez l'Homme adulte pour une ration énergétique quotidienne de 2000 Kcal.

	besoin physiologique minimum
AG totaux	30 % de l'AE
Acide linoléique (18:2 n-6)	2,0 % de l'AE
Acide α -linoléique (18:3 n-3)	0,8 % de l'AE
Acide docosahexaénoïque (22:6 n-3)	0,1 % de l'AE (250 mg.j ⁻¹)

AE, apport énergétique ; AG, acide gras ; AGPI, acide gras polyinsaturé

2.4. Références

- Afssa (2005) Rapport. Risques et bénéfices pour la santé des AG trans apportés par les aliments - Recommandations.
- Afssa (2009). Avis du 20 février 2009 relatif à l'estimation des apports en acides gras trans de la population française.
- Ailhaud, G., Massiera, F., Weill, P., Legrand, P., Alessandri, J. M. & Guesnet, P. (2006) Temporal changes in dietary fats: role of n-6 polyunsaturated fatty acids in excessive adipose tissue development and relationship to obesity. *Prog Lipid Res*, 45, 203-36.
- Ailhaud, G., Guesnet, P. & Cunnane, S. C. (2008) An emerging risk factor for obesity: does disequilibrium of polyunsaturated fatty acid metabolism contribute to excessive adipose tissue development? *Br J Nutr*, 1-10.
- Alessandri, J. M., Guesnet, P., Vancassel, S., Astorg, P., Denis, I., Langelier, B., Aid, S., Poumes-Ballihaut, C., Champeil-Potokar, G. & Lavielle, M. (2004) Polyunsaturated fatty acids in the central nervous system: evolution of concepts and nutritional implications throughout life. *Reprod Nutr Dev*, 44, 509-38.
- Alessandri, J. M., Extier, A., Langelier, B., Perruchot, M. H., Heberden, C., Guesnet, P. & Lavielle, M. (2008) Estradiol favors the formation of eicosapentaenoic acid (20:5n-3) and n-3 docosapentaenoic acid (22:5n-3) from α -linolenic acid (18:3n-3) in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Lipids*, 43, 19-28.
- Arterburn, L. M., Hall, E. B. & Oken, H. (2006) Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr*, 83, 1467S-1476S.
- Astorg, P., Arnault, N., Czernichow, S., Noisette, N., Galan, P. & Hercberg, S. (2004) Dietary intakes and food sources of n-6 et n-3 PUFA in French adult men et women. *Lipids*, 39, 527-35.
- Bach, A. C. & Babayan, V. K. (1982) Medium-chain triglycerides: an update. *Am J Clin Nutr*, 36, 950-62.
- Bang, H. O., Dyerberg, J. & Nielsen, A. B. (1971) Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos. *Lancet*, 1, 1143-5.
- Bazan, N. G. (2005) Lipid signaling in neural plasticity, brain repair, and neuroprotection. *Mol Neurobiol*, 32, 89-103.
- Bazan, N. G. (2007) Omega-3 fatty acids, pro-inflammatory signaling and neuroprotection. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 10, 136-41.
- Beauchamp, E., Rioux, V. & Legrand, P. (2009) Acide myristique : nouvelles fonctions de régulation et de signalisation. *Med Sci (Paris)*, 25, 57-63.
- Bjerve, K. S., Mostad, I. L. & Thoresen, L. (1987) A-linolenic acid deficiency in patients on long-term gastric-tube feeding: estimation of linolenic acid and long-chain unsaturated n-3 fatty acid requirement in man. *Am J Clin Nutr*, 45, 66-77.
- Bourre, J. M., Daudu, O. & Baumann, N. (1976) Nervonic acid biosynthesis by erucyl-CoA elongation in normal and quaking mouse brain microsomes. Elongation of other unsaturated fatty acyl-CoAs (mono and poly-unsaturated). *Biochim Biophys Acta*, 424, 1-7.
- Bourre, J. M., Francois, M., Youyou, A., Dumont, O., Piciotti, M., Pascal, G. & Durand, G. (1989) The effects of dietary α -linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning tasks in rats. *J Nutr*, 119, 1880-92.
- Bourre, J. M., Dumont, O. & Durand, G. (1996) Does an increase in dietary linoleic acid modify tissue concentrations of cervonic acid and consequently alter α -linolenic requirements? Minimal requirement of linoleic acid in adult rats. *Biochem Mol Biol Int*, 39, 607-19.
- Boyce, J. A. (2005) Eicosanoid mediators of mast cells: receptors, regulation of synthesis, and pathobiologic implications. *Chem Immunol Allergy*, 87, 59-79.
- Brenna, J. T. (2002) Efficiency of conversion of α -linolenic acid to long chain n-3 fatty acids in man. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 5, 127-32.
- Burr, G. O. & Burr, M. (1929) A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from diet. *J Biol Chem*, 82, 345-67.
- Casey, P. J. (1995) Protein lipidation in cell signaling. *Science*, 268, 221-5.
- Chalon, S., Vancassel, S., Zimmer, L., Guilloteau, D. & Durand, G. (2001) Polyunsaturated fatty acids and cerebral function: focus on monoaminergic neurotransmission. *Lipids*, 36, 937-44.

- Chalon, S. (2006) Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 75, 259-69.
- Childs, C. E., Romeu-Nadal, M., Burdge, G. C. & Calder, P. C. (2008) Gender differences in the n-3 fatty acid content of tissues. *Proc Nutr Soc*, 67, 19-27.
- Cunnane, S. C. (2003) Problems with essential fatty acids: time for a new paradigm? *Prog Lipid Res*, 42, 544-68.
- Cunnane, S. C. (2004) Metabolism of polyunsaturated fatty acids and ketogenesis: an emerging connection. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 70, 237-41.
- Cunnane, S. C., Ryan, M. A., Lin, Y. H., Lim, S. Y. & Salem, N., Jr. (2006) Suckling rats actively recycle carbon from α -linolenate into newly synthesized lipids even during extreme dietary deficiency of n-3 polyunsaturates. *Pediatr Res*, 59, 107-10.
- Dabadie, H., Peuchant, E., Bernard, M., Leruyet, P. & Mendy, F. (2005) Moderate intake of myristic acid in sn-2 position has beneficial lipidic effects and enhances DHA of cholesteryl esters in an interventional study. *J Nutr Biochem*, 16, 375-82.
- Dabadie, H., Peuchant, E., Bernard, M. & Mendy, F. (2004) Physiological intakes of myristic acid from milk improve lipid profile. *Lipid Technology*, 16, 149-52.
- Descomps, B. (2003) Les désaturases au cours du développement chez l'homme. *Cah Nutr Diet*, 38, 384-91.
- Di Marzo, V. & Petrosino, S. (2007) Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease. *Curr Opin Lipidol*, 18, 129-40.
- Duronio, R. J., Reed, S. I. & Gordon, J. I. (1992) Mutations of human myristoyl-CoA:protein N-myristoyltransferase cause temperature-sensitive myristic acid auxotrophy in *Saccharomyces cerevisiae*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89, 4129-33.
- Edmond, J., Higa, T. A., Korsak, R. A., Bergner, E. A. & Lee, W. N. (1998) Fatty acid transport and utilization for the developing brain. *J Neurochem*, 70, 1227-34.
- Efsa (2010) Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *Efsa Journal*, 8, 1461-568.
- Entin-Meer, M., Rephaeli, A., Yang, X., Nudelman, A., Vandenberg, S. R. & Haas-Kogan, D. A. (2005) Butyric acid prodrugs are histone deacetylase inhibitors that show antineoplastic activity and radiosensitizing capacity in the treatment of malignant gliomas. *Mol Cancer Ther*, 4, 1952-61.
- Evans, H. M., Lepkovsky, S. & Murphy, E. A. (1934) Vital need of the body for certain unsaturated fatty acids. *J Biol Chem*, 106, 445-50.
- FAO/OMS (2010) Interim Summary of Conclusions et Dietary Recommendations on Total Fat & Fatty Acids. From the Joint FAO/WHO Expert Consultation on Fats et Fatty Acids in Human Nutrition, November 10-14, 2008, WHO HQ, Geneva.
http://www.who.int/nutrition/topics/FFA_human_nutrition/en/index.html
- Fedorova, I. & Salem, N., Jr. (2006) Omega-3 fatty acids and rodent behavior. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 75, 271-89.
- Fischer, S., Weber, P. C. & Dyerberg, J. (1986) The prostacyclin/thromboxane balance is favourably shifted in Greenland Eskimos. *Prostaglandins*, 32, 235-41.
- Geliebter, A., Torbay, N., Bracco, E. F., Hashim, S. A. & Van Itallie, T. B. (1983) Overfeeding with medium-chain triglyceride diet results in diminished deposition of fat. *Am J Clin Nutr*, 37, 1-4.
- Goyens, P. L., Spilker, M. E., Zock, P. L., Katan, M. B. & Mensink, R. P. (2006) Conversion of α -linolenic acid in humans is influenced by the absolute amounts of α -linolenic acid and linoleic acid in the diet and not by their ratio. *Am J Clin Nutr*, 84, 44-53.
- Grand, R. J. (1989) Acylation of viral and eukaryotic proteins. *Biochem J*, 258, 625-38.
- Greenberg, S. M., Calbert, C. E., Savage, E. E. & Deuel, H. J., Jr. (1950) The effect of fat level of the diet on general nutrition. VI. The interrelation of linoleate and linolenate in supplying the essential fatty acid requirement in the rat. *J Nutr*, 41, 473-86.
- Guesnet, P. & Alessandri, J. (1995) AG polyinsaturés du lait et développement du système nerveux central du nouveau-né. *Cah Nutr Diét*, 30, 109-16.
- Guesnet, P., Alasnier, C., Alessandri, J. M. & Durand, G. (1997) Modifying the n-3 fatty acid content of the maternal diet to determine the requirements of the fetal and suckling rat. *Lipids*, 32, 527-34.
- Guesnet, P., Alessandri, P., Astorg, P., Pifferi, F. & Laviaille, M. (2005) Les rôles physiologiques majeurs exercés par les AG polyinsaturés (AGPI). *OCL*, 12, 333-43.
- Hegsted, D. M., McGandy, R. B., Myers, M. L. & Stare, F. J. (1965) Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr*, 17, 281-95.

- Holman, R. T. (1970) Biological activities of polyunsaturated fatty acids. *Prog Chem fats lipids IX*, 607-82.
- Holman, R. T., Johnson, S. B. & Hatch, T. F. (1982) A case of human linolenic acid deficiency involving neurological abnormalities. *Am J Clin Nutr*, 35, 617-23.
- Holman, R. T. (1998) The slow discovery of the importance of omega 3 essential fatty acids in human health. *J Nutr*, 128, 427S-433S.
- Hu, F. B., Stampfer, M. J., Manson, J. E., Ascherio, A., Colditz, G. A., Speizer, F. E., Hennekens, C. H. & Willett, W. C. (1999) Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr*, 70, 1001-8.
- Hughes, T. A., Heimberg, M., Wang, X., Wilcox, H., Hughes, S. M., Tolley, E. A., Desiderio, D. M. & Dalton, J. T. (1996) Comparative lipoprotein metabolism of myristate, palmitate, and stearate in normolipidemic men. *Metabolism*, 45, 1108-18.
- Igarashi, M., Ma, K., Chang, L., Bell, J. M. & Rapoport, S. I. (2007) Dietary n-3 PUFA deprivation for 15 weeks upregulates elongase and desaturase expression in rat liver but not brain. *J Lipid Res*, 48, 2463-70.
- Innis, S. M. (2007) Dietary lipids in early development: relevance to obesity, immune and inflammatory disorders. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 14, 359-64.
- Issfal (2004) Adequate Intakes Pas d'autres éléments de référence ?
- Jan, S., Guillou, H., D'andrea, S., Daval, S., Bouriel, M., Rioux, V. & Legrand, P. (2004) Myristic acid increases delta6-desaturase activity in cultured rat hepatocytes. *Reprod Nutr Dev*, 44, 131-40.
- Jensen, C. L., Chen, H., Fraley, J. K., Anderson, R. E. & Heird, W. C. (1996) Biochemical effects of dietary linoleic/ α -linolenic acid ratio in term infants. *Lipids*, 31, 107-13.
- Keys, A., Anderson, J. T. & Grande, F. (1957) Prediction of serum-cholesterol responses of man to changes in fats in the diet. *Lancet*, 273, 959-66.
- Keys, A., Anderson, J. T. & Grande, F. (1965) Serum cholesterol response to changes in the diet. IV. Particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism*, 14, 776-87.
- Kim, H. Y., Bigelow, J. & Kevala, J. H. (2004) Substrate preference in phosphatidylserine biosynthesis for docosahexaenoic acid containing species. *Biochemistry*, 43, 1030-6.
- Koletzko, B. & Cunnane, S. (1988) Human α -linolenic acid deficiency. *Am J Clin Nutr*, 47, 1084-7.
- Kornsteiner, M., Singer, I. & Elmadfa, I. (2008) Very low n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid status in Austrian vegetarians and vegans. *Ann Nutr Metab*, 52, 37-47.
- Langelier, B., Alessandri, J. M., Perruchot, M. H., Guesnet, P. & Lavielle, M. (2005) Changes of the transcriptional and fatty acid profiles in response to n-3 fatty acids in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Lipids*, 40, 719-28.
- Lauritzen, L., Hansen, H. S., Jorgensen, M. H. & Michaelsen, K. F. (2001) The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Prog Lipid Res*, 40, 1-94.
- Legrand, P., Catheline, D., Fichot, M. C. & Lemarchal, P. (1997) Inhibiting delta9-desaturase activity impairs triacylglycerol secretion in cultured chicken hepatocytes. *J Nutr*, 127, 249-56.
- Legrand, P., Catheline, D., Rioux, V. & Durand, G. (2002) Lauric acid is desaturated to 12:1n-3 by hepatocytes and rat liver homogenates. *Lipids*, 37, 569-72.
- Legrand, P. (2003) Données récentes sur les désaturases chez l'animal et l'homme. *Cah Nutr Diét*, 38, 376-83.
- Legrand, P. & Rioux, V. (2010) The complex and important cellular and metabolic functions of saturated fatty acids. *Lipids*, 45, 941-6
- Mackenzie, C. G., Mackenzie, J. B. & Mccollum, E. V. (1939) Growth and reproduction on a low fat diet. *Biochem J*, 33, 935-43.
- Martin, A. (2001) Apports nutritionnels conseillés pour la population française. Tec & Doc, Paris.
- Migrenne, S. & Magnan, C. (2006) Rôles physiologiques des endocannabinoïdes dans le contrôle de l'homéostasie énergétique. *Cah Nutr Diét*, 41, 217-23.
- Neyts, J., Kristmundsdottir, T., De Clercq, E. & Thormar, H. (2000) Hydrogels containing monocaprin prevent intravaginal and intracutaneous infections with HSV-2 in mice: impact on the search for vaginal microbicides. *J Med Virol*, 61, 107-10.
- Niu, S. L., Mitchell, D. C., Lim, S. Y., Wen, Z. M., Kim, H. Y., Salem, N., Jr. & Litman, B. J. (2004) Reduced G protein-coupled signaling efficiency in retinal rod outer segments in response to n-3 fatty acid deficiency. *J Biol Chem*, 279, 31098-104.
- Nosaka, N., Maki, H., Suzuki, Y., Haruna, H., Ohara, A., Kasai, M., Tsuji, H., Aoyama, T., Okazaki, M., Igarashi, O. & Kondo, K. (2003) Effects of margarine containing medium-chain triacylglycerols on body fat reduction in humans. *J Atheroscler Thromb*, 10, 290-8.

- Plourde, M. & Cunnane, S. C. (2007) Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. *Appl Physiol Nutr Metab*, 32, 619-34.
- Reddy, S., Sanders, T. A. & Obeid, O. (1994) The influence of maternal vegetarian diet on essential fatty acid status of the newborn. *World Rev Nutr Diet*, 75, 102-4.
- Rioux, V., Lemarchal, P. & Legrand, P. (2000) Myristic acid, unlike palmitic acid, is rapidly metabolized in cultured rat hepatocytes. *J Nutr Biochem*, 11, 198-207.
- Rioux, V., Galat, A., Jan, G., Vinci, F., D'andrea, S. & Legrand, P. (2002) Exogenous myristic acid acylates proteins in cultured rat hepatocytes. *J Nutr Biochem*, 13, 66-74.
- Rosell, M. S., Lloyd-Wright, Z., Appleby, P. N., Sanders, T. A., Allen, N. E. & Key, T. J. (2005) Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in plasma in British meat-eating, vegetarian, and vegan men. *Am J Clin Nutr*, 82, 327-34.
- Sanders, T. A. & Reddy, S. (1992) The influence of a vegetarian diet on the fatty acid composition of human milk and the essential fatty acid status of the infant. *J Pediatr*, 120, S71-7.
- Sengupta, S., Muir, J. G. & Gibson, P. R. (2006) Does butyrate protect from colorectal cancer? *J Gastroenterol Hepatol*, 21, 209-18.
- Serhan, C. N., Arita, M., Hong, S. & Gotlinger, K. (2004) Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their endogenous aspirin-triggered epimers. *Lipids*, 39, 1125-32.
- Shaikh, S. R., Dumaul, A. C., Castillo, A., Locascio, D., Siddiqui, R. A., Stillwell, W. & Wassall, S. R. (2004) Oleic and docosahexaenoic acid differentially phase separate from lipid raft molecules: a comparative NMR, DSC, AFM, and detergent extraction study. *Biophys J*, 87, 1752-66.
- Simopoulos, A. P., Leaf, A. & Salem, N., Jr. (2000) Workshop statement on the essentiality of and recommended dietary intakes for Omega-6 and Omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 63, 119-21.
- Simopoulos, A. P. (2002) The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother*, 56, 365-79.
- Sinclair, H. M. (1990) Essential fatty acids--an historical perspective. *Biochem Soc Trans*, 18, 756-61.
- Soderhjelm, L., Wiese, H. F. & Holman, R. T. (1970) The role of polyunsaturated acids in human nutrition and metabolism. *Prog Chem fats lipids*, IX, 555-85.
- Su, H. M., Bernardo, L., Mirmiran, M., Ma, X. H., Nathanielsz, P. W. & Brenna, J. T. (1999) Dietary 18:3n-3 and 22:6n-3 as sources of 22:6n-3 accretion in neonatal baboon brain and associated organs. *Lipids*, 34 Suppl, S347-50.
- Tachibana, S., Sato, K., Cho, Y., Chiba, T., Schneider, W. J. & Akiba, Y. (2005) Octanoate reduces very low-density lipoprotein secretion by decreasing the synthesis of apolipoprotein B in primary cultures of chicken hepatocytes. *Biochim Biophys Acta*, 1737, 36-43.
- Tinoco, J. (1982) Dietary requirements and functions of α -linolenic acid in animals. *Prog Lipid Res*, 21, 1-45.
- Tsuji, H., Kasai, M., Takeuchi, H., Nakamura, M., Okazaki, M. & Kondo, K. (2001) Dietary medium-chain triacylglycerols suppress accumulation of body fat in a double-blind, controlled trial in healthy men and women. *J Nutr*, 131, 2853-9.
- Van Dorp, D., Beerthuis, R. K., Nugteren, D. H. & Vonkeman, H. (1964) The biosynthesis of prostaglandins *Biochim Biophys Acta*, 90, 204-207.
- Wang, Y. F., Chen, N. S., Chung, Y. P., Chang, L. H., Chiou, Y. H. & Chen, C. Y. (2006) Sodium butyrate induces apoptosis and cell cycle arrest in primary effusion lymphoma cells independently of oxidative stress and p21(CIP1/WAF1) induction. *Mol Cell Biochem*, 285, 51-9.
- Zhao, A., Yu, J., Lew, J. L., Huang, L., Wright, S. D. & Cui, J. (2004) Polyunsaturated fatty acids are FXR ligands and differentially regulate expression of FXR targets. *DNA Cell Biol*, 23, 519-26

3. BIODISPONIBILITE DES ACIDES GRAS

Les AG apportés par l'alimentation ne le sont généralement pas sous forme d'AG libres mais sous forme de divers esters plus ou moins complexes. Les triglycérides représentent la forme prédominante d'apports en AG, environ 98 % et 80 g par jour¹ ; les diglycérides qui accompagnent, très souvent, les triglycérides comme composés mineurs dans les huiles et les graisses, représentent un apport de 1 à 5 g par jour, les phospholipides et principalement les lécithines (di-acyl-glycérophospho-cholines) contribuent pour 2 à 10 g par jour, les esters de cholestérol apportent de 0,15 à 0,4 g d'AG par jour, les esters de vitamines liposolubles et les galacto-lipides végétaux complètent l'apport journalier (Carey et al., 1983). Jusqu'à 70 % des AG des lipides alimentaires sont libérés sous forme d'AG libres suite à l'action des enzymes lipolytiques du tractus digestif, le solde des AG, un peu moins d'un tiers, n'est pas hydrolysé et demeure associé au glycérol sous forme de mono-acylglycérol. Le système digestif est, dans les circonstances normales, capable de digérer et d'absorber 95 % des lipides alimentaires. Des pertes fécales supérieures à 5 % sont un signe de malabsorption.

La biodisponibilité des AG des lipides alimentaires est sous la dépendance de phénomènes physiologiques complexes qui font intervenir à la fois des étapes d'émulsification, d'hydrolyse, de solubilisation, transport et absorption par les entérocytes. Il y a ensuite resynthèse de triglycérides et phospholipides, qui sous forme de lipoprotéines (chylomicrons) sont transportés dans la lymphe puis dans le sang vers les différents tissus de l'organisme. L'absorption directe dans la veine porte, minoritaire, prend spécifiquement en charge les AG libres à chaîne courte, c'est-à-dire comportant moins de douze atomes de carbone. Il résulte de la complexité de ces phénomènes que de multiples particularités des AG vont conditionner leur devenir métabolique. Elles peuvent être propres à l'AG concerné, propriétés physiques par exemple (longueur de chaîne, point de fusion, polarité, solubilité de ses sels divalents...), à la nature du « vecteur » (triglycéride, phospholipide, ester de cholestérol...), à la localisation précise sur le glycérol ; elles peuvent également découler des particularités de l'individu concerné compte tenu de son statut en enzymes lipolytiques, transporteurs divers et apolipoprotéines. De même, l'ensemble des constituants du bol alimentaire contribue à l'émulsification des lipides alimentaires, à la vitesse de lipolyse, à la nature des lipides resynthétisés, à la durée de la période post-prandiale, etc, avec très probablement des incidences physiologiques encore mal évaluées à l'heure actuelle (Fave et al., 2004, Mu et Hoy, 2004, Tso, 1994).

Les triglycérides (TG) et di-glycérides sont, avec les phospholipides, les vecteurs de plus de 99% des AG alimentaires. Les TG sont constitués d'une molécule de glycérol dont les trois fonctions alcool, deux fonctions alcool primaire en position externe et une fonction alcool secondaire en position interne, sont estérifiées par trois molécules d'AG, deux dans le cas des di-glycérides. Les TG qui possèdent différents AG en position externe sont des molécules optiquement actives qui présentent deux formes énantiomériques. Les positions des AG sur le glycérol sont alors numérotées selon le système de numérotation stéréochimique *sn*, les AG peuvent ainsi être en *sn1* ou *sn3* (positions externes du glycérol) ou bien en position *sn2* (position interne) (**Figure 4**). Ainsi, les enzymes qui sont aptes à favoriser préférentiellement la libération des AG situés en *sn1* ou *sn3* par rapport aux AG situés en *sn2* sont dites régio-sélectives alors que celles qui sont aptes à favoriser la libération sélective d'un AG situé sur une seule des 3 positions : *sn1*, *sn2* ou *sn3* sont dites

¹ Note : Les données de l'étude INCA1 concernant la population française font état d'une consommation de 74 g ± 22 g (moy ± écart type) d'AG par jour pour les 15 ans et plus.

stéréospécifiques. Certaines sont à la fois régio-sélectives et stéréospécifiques, c'est le cas de la phospholipase A2 pancréatique.

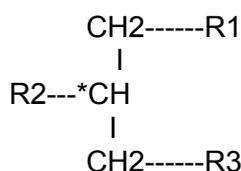


Figure 4. Structure d'un triacylglycérol.

R1, R2, R3 représentent des groupements acyl d'AG qui peuvent être soit identiques soit différents. Dans le cas où R1 et R3 sont différents, le carbone central (*) est asymétrique et la molécule de triacylglycérol est optiquement active.

Les phospholipides présentent une structure comparable à celle des TG dans laquelle l'AG en position *sn3* est remplacé par un groupement phosphate, très généralement substitué par un alcool aminé ou non (choline, éthanol amine, sérine, glycérol, inositol...) (Figure 5).

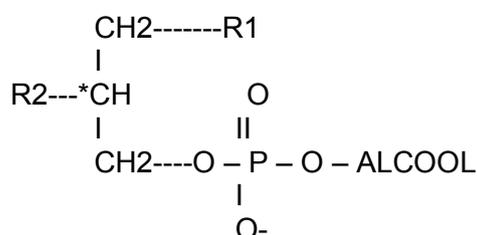


Figure 5. Structure d'un phosphoglycéride.

R1, R2, représentent des groupements acyl d'AG qui peuvent être soit identiques soit différents. Dans tous les cas, le carbone central (*) est asymétrique, la molécule de phosphoglycéride est optiquement active. C'est le carbone en *sn3* qui porte le groupement phosphate.

3.1. Hydrolyse des lipides alimentaires

Au cours du processus de digestion les TG alimentaires sont soumis à l'action de diverses lipases. Chez l'Homme sain, la lipolyse des TG débute au niveau de l'estomac par l'action de la lipase gastrique qui conduit à l'hydrolyse de 10 à 30 % des TG ingérés (Armand et al., 1994, Armand et al., 1996, Armand et al., 1999), avec production d'AG libres et de diglycérides (Armand et al., 1994, Armand et al., 1996, Armand et al., 1999, Gargouri et al., 1986, Pasquier et al., 1996, Patton et al., 1982). L'action de la lipase gastrique est régio-sélective, elle libère les AG situés en position externe (3 ou/et 1) du glycérol ; une certaine stéréo-sélectivité pour la position *sn3* a été décrite. L'hydrolyse des TG se poursuit au niveau du duodénum par l'action synergique des lipases gastrique et pancréatique, toutes deux également régio-sélectives ; elle conduit à la formation d'AG libres et de 2-monoglycérides (2-MG) (Armand et al., 1996, Borgstrom, 1953, Brockman, 1984, Mattson et Volpenhein, 1964, Mattson et Volpenhein, 1968). Les di-glycérides subissent un sort identique aux TG. Ainsi, deux AG sur trois au moins sont apportés à l'organisme sous forme d'acide gras libre et un acide gras sur trois, au plus, l'est sous forme de 2-MG.

Les phospholipides alimentaires ne sont hydrolysés qu'au niveau du duodénum et de l'intestin grêle suite à l'action de la phospholipase pancréatique, enzyme strictement stéréospécifique qui conduit à la libération de l'AG situé en position interne (*sn2*) du glycérol avec production d'un 1-acyl-2-lyso-phospholipide.

3.2. Absorption des produits de l'hydrolyse

On considère généralement que les AG et les 2-MG sont absorbés par les entérocytes par simple diffusion (Thomson et al., 1989, Thomson et Dietschy, 1981). Strauss a ainsi montré que l'absorption des AG est un processus passif non température dépendant (Strauss, 1968). Les AG et les MG entrent dans l'entérocyte sous forme de monomères (Thomson et al., 1989). Certaines observations sont cependant en faveur de l'intervention de transporteurs (Chow et Hollander, 1979, Stremmel, 1988), mais l'importance du rôle joué par ces transporteurs (Fatty Acid-Binding Protein, FABP) n'est toujours pas précisée. De même, l'absorption des lyso-phospholipides est généralement considérée comme un phénomène passif. Bien que 96 à 98 % des AG ingérés soient absorbés par l'organisme, la structure des TG influence l'absorption des AG et, par exemple, l'absorption des acides palmitique et stéarique lorsque ceux-ci sont situés en positions externes du glycérol. Une fois libérés suite à l'action des lipases, ces AGS peuvent former des savons insolubles d'ions divalents, calcium et magnésium, qui ne seront pas absorbés par les entérocytes (Aoyama et al., 1996, Denke et al., 1993, Renaud et al., 1995) alors qu'à l'opposé ces mêmes AG situés en position interne (*sn2*) du glycérol le seront efficacement. Ainsi dans les conditions normales, chez l'adulte, les pertes en AG n'excèdent pas 5 % des quantités ingérées alors que chez l'enfant elles peuvent dépasser 10 %.

3.3. Métabolisme intra-entérocytaire des acides gras

Après leur absorption dans l'entérocyte, les AG libres et les 2-MG sont ré-estérifiés en triglycérides, principalement par la voie des mono-glycérides qui fait intervenir plusieurs enzymes agissant sous forme d'un complexe enzymatique (Johnston, 1976, Manganaro et Kuksis, 1985, Rao et Johnston, 1966). Dans les conditions où l'apport de 2-MG est insuffisant, une seconde voie, celle de l' α -glycérophosphate devient prépondérante dans la synthèse des triglycérides. En ce qui concerne les phospholipides ils sont synthétisés par ré-acylation d'une molécule de lyso-phospholipide correspondant (Nilsson, 1968, Sato, 1970, Scow et al., 1967, Subbaiah et al., 1970) alors que certains lyso-phospholipides sont hydrolysés en AG et glycéro-3-phosphoryl-choline (Ottolenghi, 1964). Des phospholipides peuvent également être synthétisés à partir de deux molécules de lyso-phospholipide. Dans ces conditions de resynthèse il y a conservation de l'acide gras présent en position *sn1* du glycérol des phospholipides (Subbaiah et Ganguly, 1970). La **Figure 6** ci-dessous schématise les voies métaboliques de resynthèse des triacylglycérides (Kuksis et Manganaro, 1986).

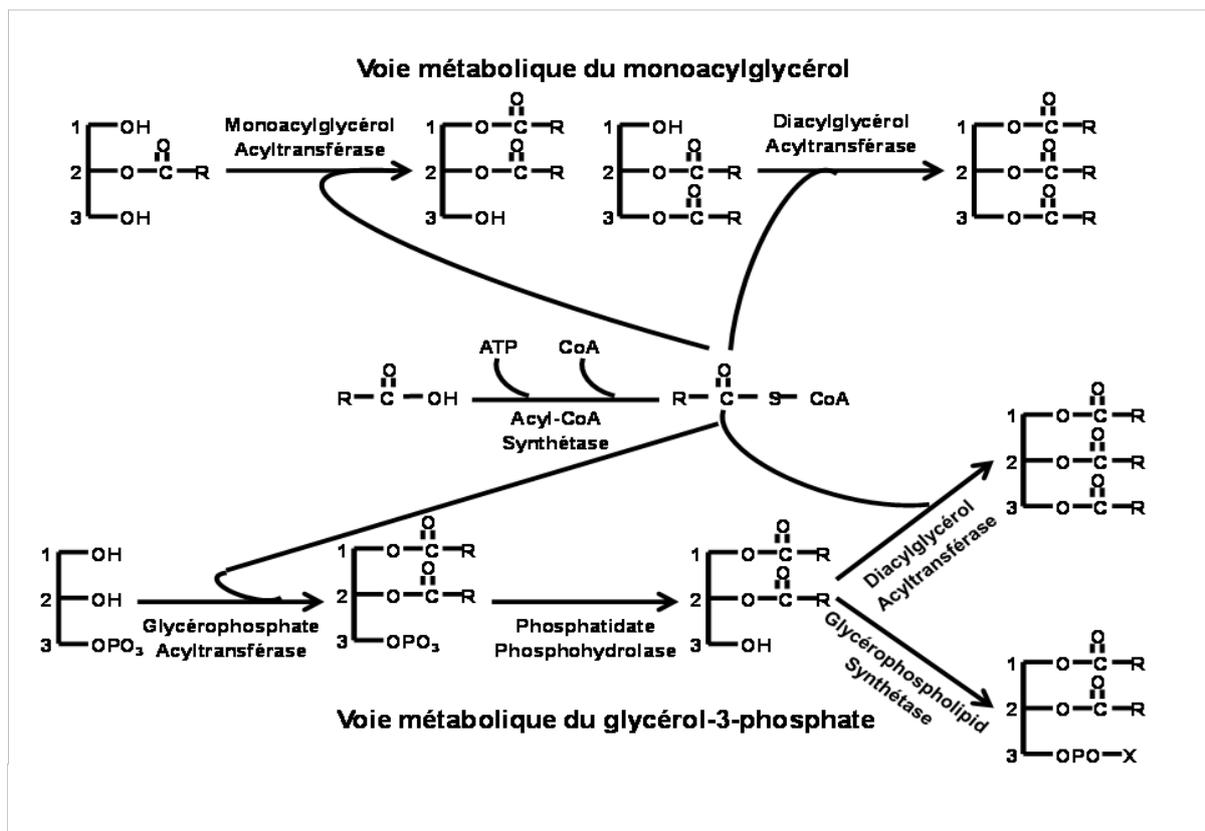


Figure 6. Voies métaboliques de biosynthèse du triacylglycérol dans la muqueuse intestinale d'après Kuksis et Manganaro, 1986.

3.4. Incorporation des acides gras des triglycérides dans les chylomicrons

Les études chez les animaux et chez l'Homme indiquent que les lipides des chylomicrons sont constitués par environ 90 % de triglycérides et 8 % de phospholipides. La composition en AG des TG ressemble à celle des lipides alimentaires (Blomstrand et Dahlback, 1960, Kayden et al., 1963, Wood et al., 1964, Zilversmit, 1965). La composition en AG des phospholipides des chylomicrons serait moins sensible aux variations de composition en AG de l'alimentation que celle des triglycérides (Arvidson et Nilsson, 1972, Nilsson, 1968, Whyte et al., 1965, Zilversmit, 1965). Cela résulte du fait que la sécrétion biliaire apporte une quantité de phospholipides élevée par rapport à la quantité de phospholipides ingérés, dont la composition en AG est relativement constante. Dans 75 % des triglycérides resynthétisés dans l'entérocyte, et présents dans la lymphe, l'acide gras retrouvé en position interne (*sn2*) du glycérol est identique à celui situé en position interne (*sn2*) du glycérol des lipides alimentaires (Aoe et al., 1997).

3.5. Conséquences biochimiques et fonctionnelles

La relative conservation des AG en position interne (*sn2*) du glycérol pendant l'absorption puis la resynthèse des triglycérides des chylomicrons implique que durant l'hydrolyse par la lipoprotéine lipase des tissus une population de 2-MG d'origine alimentaire sera formée et transférée aux tissus (Pufal et al., 1995, Small, 1991). De nombreuses données concernent l'animal et le rat en particulier. Par exemple, la présence d'acide stéarique en position interne (*sn2*) allonge la période post-prandiale (Mortimer et al., 1988).

Redgrave et al., (1988) ont attribué cet effet aux propriétés physiques particulières des MG ayant un AGS en position interne (*sn2*) qui contribuerait à rigidifier la structure des chylomicrons, conduisant à une moindre affinité pour les apolipoprotéines et la lipoprotéine lipase. Ces mêmes auteurs ont rapporté que, pour une consommation identique en AG, la taille des chylomicrons produits après ingestion de lipides contenant une molécule d'acide stéarique en position interne (*sn2*) était supérieure à celle mesurée dans le cas où une molécule d'acide oléique était en position interne (*sn2*). Chez le porcelet il a été observé qu'un apport élevé en acide palmitique en position interne (*sn2*), tel que présent dans le lait de la truie, se retrouvait au niveau des triglycérides des chylomicrons (Innis et al., 1997). Les observations chez l'Homme sont limitées mais il a été observé qu'après une intervention de 3 semaines au cours de laquelle étaient comparés les effets de l'huile de palme (riche en acide oléique en position interne *sn2*) à ceux du Betapol (triglycéride de synthèse ayant un acide palmitique en position interne *sn2*), les triglycérides plasmatiques à jeun étaient plus riches en acide palmitique en position interne (*sn2*), de même que les esters de cholestérol étaient plus riches en acide palmitique avec le Betapol qu'avec le régime « palme ». Des effets comparables ont été décrits après la consommation de lard, riche en acide palmitique en position interne (*sn2*) (Myher et al., 1985). Une observation similaire existe chez le rat avec les AGPI en position 2 (Renaud et al., 1995).

Bien que la contribution des phospholipides comme vecteurs d'AG alimentaires soit limitée à environ 5% de l'apport journalier moyen, il convient de prendre en compte la particularité de cette forme de vectorisation des AG. Les phospholipides naturels sont tous des molécules stéréospécifiques, ce sont des dérivés de l'acide *sn3* glycéro-phosphatidique, et la plupart des phospholipases qui interviennent dans le métabolisme des AG sont sélectives pour la position *sn2* du glycérol. Pour les phospholipides d'origine animale cette position *sn2* du glycérol est acylée préférentiellement par les AG les plus insaturés. Il en résulte un comportement métabolique différent entre les AG situés en *sn1* et *sn2* du glycérol, et donc entre les AG les moins insaturés, généralement des AGS et AGMI, situés en *sn1* et les AGPI situés en *sn2* du glycérol. Chez les animaux, les AGPI à vingt carbones et plus occupent très préférentiellement la position *sn2*. Ces particularités structurales sont susceptibles de conférer aux phospholipides des caractéristiques particulières en termes de vectorisation des AG alimentaires et tout particulièrement en ce qui concerne le devenir métabolique des AGPI à vingt carbones et plus. Cette spécificité peut s'apprécier en termes quantitatifs, de meilleure incorporation dans l'organisme par rapport aux AG provenant des triglycérides, et également en termes de spécificité, d'aptitude à diriger spécifiquement vers des organes ou types de cellules particuliers les AGPI à vingt carbones et plus.

La supplémentation de l'alimentation de jeunes babouins en acide arachidonique montre une accrétion de l'acide arachidonique dans les lipides du cerveau 2,1 fois plus importante lorsque l'acide arachidonique est apporté sous forme de phospholipides que sous forme de triglycérides (Wijendran *et al.*, 2002). Dans cette étude, il a été également observé une augmentation du C22:4 n-6 issu de l'acide arachidonique plus importante avec le supplément sous forme de phospholipides, ce qui suggère que le phospholipide est un substrat métabolique plus actif. Valenzuela et al., (2005), ont observé, qu'en ce qui concerne le DHA, les formes d'apport phospholipide et 2-MG étaient plus efficaces pour assurer le transfert de cet AG vers différents tissus que la forme triglycéride. Dans un modèle de souris déficiente en AG essentiels, Werner et al., (2004) ont rapporté que la forme phospholipide est plus efficace que la forme triglycéride pour accroître les teneurs en AGPI à longue chaîne dans le foie et le cerveau. Chez l'Homme, la comparaison du devenir plasmatique du DHA apporté soit sous forme de triglycéride (Brossard et al., 1997), soit sous forme de phospholipide (Lemaitre-Delaunay et al., 1999), montre des cinétiques d'apparition du DHA très variables dans les divers compartiments plasmatiques. Comparée à l'ingestion de DHA sous forme de triglycéride, celle sous forme de phospholipide entraîne une accumulation de DHA plus élevée dans les phospholipides des érythrocytes et plus réduite dans les phospholipides plaquettaires, avec des cinétiques d'incorporation différentes. Il a également

été montré que la forme d'apport préférentielle du DHA au niveau du cerveau est phospholipidique : la lyso-phosphatidylcholine (Lagarde *et al.*, 2001). Cette spécificité d'apport du DHA au niveau du cerveau semble être due à une spécificité de la barrière hémato-méningée qui posséderait un système facilitant le transport des lyso-phosphatidylcholines. Chez l'enfant prématuré, l'absorption du DHA est augmentée de 12 % quand celui-ci est apporté sous forme de phospholipide par rapport à celui apporté par le lait maternel sous forme de triglycéride (Carnielli *et al.*, 1998). Ainsi, la forme d'apport des AG pourrait avoir un impact sur le métabolisme lipidique et pourrait induire des effets physiologiques différents.

3.6. Résumé / Conclusion

Chez l'Homme, la quasi-totalité des AG ingérés sous forme de lipides complexes est absorbée au niveau du tractus digestif sous forme d'AG libres (plus des deux tiers), de 2-mono-acylglycérides (un peu moins d'un tiers) et de lyso-phospholipides (deux pour cent environ). A chacune de ces trois formes moléculaires d'apport des AG à l'organisme sont associés un niveau de biodisponibilité et un devenir métabolique de l'AG considéré spécifique, avec des incidences physiologiques qui leurs sont propres. Ceci concerne l'acide palmitique et l'acide stéarique dont la présence en position interne du glycérol est caractéristique des lipides d'origine animale et des huiles végétales hydrogénées ou réestérifiées. Ceci concerne également les AG indispensables dont la présence en position interne suivant les sources pourrait jouer sur l'efficacité de leur apport. Il convient également de prendre en compte le devenir métabolique particulier des AGPI à vingt atomes de carbone et plus, selon qu'ils sont apportés sous forme de phospholipides ou sous forme de triglycérides. Il n'existe pas d'étude qui prenne en compte ces aspects dans l'évaluation des effets santé des AG, d'où une certaine incertitude dans l'appréciation des relations quantitatives entre AG ingérés et effets physiologiques.

Dans les futurs travaux de recherche sur les effets physiologiques des AG, ces éléments devraient être pris en compte.

3.7. Références

- Aoe, S., Yamamura, J., Matsuyama, H., Hase, M., Shiota, M. & Miura, S. (1997) The positional distribution of dioleoyl-palmitoyl glycerol influences lymph chylomicron transport, composition and size in rats. *J Nutr*, 127, 1269-73.
- Aoyama, T., Fukui, K., Taniguchi, K., Nagaoka, S., Yamaoto, T. & Hashimoto, Y. (1996) Absorption and metabolism of lipids in rats depend on fatty acid isomeric position. *J Nutr*, 126, 225-31.
- Armand, M., Borel, P., Dubois, C., Senft, M., Peyrot, J., Salducci, J., Lafont, H. & Lairon, D. (1994) Characterization of emulsions and lipolysis of dietary lipids in the human stomach. *Am J Physiol*, 266, G372-81.
- Armand, M., Borel, P., Pasquier, B., Dubois, C., Senft, M., Andre, M., Peyrot, J., Salducci, J. & Lairon, D. (1996) Physicochemical characteristics of emulsions during fat digestion in human stomach and duodenum. *Am J Physiol*, 271, G172-83.
- Armand, M., Pasquier, B., Andre, M., Borel, P., Senft, M., Peyrot, J., Salducci, J., Portugal, H., Jaussan, V. & Lairon, D. (1999) Digestion and absorption of 2 fat emulsions with different droplet sizes in the human digestive tract. *Am J Clin Nutr*, 70, 1096-106.
- Arvidson, G. A. & Nilsson, A. (1972) Formation of lymph chylomicron phosphatidylcholines in the rat during the absorption of safflower oil or triolein. *Lipids*, 7, 344-8.
- Blomstrand, R. & Dahlback, O. L. (1960) The fatty acid composition of human thoracic duct lymph lipids. *J Clin Invest*, 39, 1185-91.
- Borgstrom, B. (1953) On the mechanism of the intestinal fat absorption. V. The effect of bile diversion on fat absorption in the rat. *Acta Physiol Scand*, 28, 279-86.
- Brockman, H. L. (1984). General features of lipolysis : reaction scheme, interfacial structure and experimental approaches. In: Borgstrom, B. & Brockman, H. L. (Eds.) *Lipases*. Amsterdam, Elsevier.
- Brossard, N., Croset, M., Normand, S., Pousin, J., Lecerf, J., Laville, M., Tayot, J. L. & Lagarde, M. (1997) Human plasma albumin transports [¹³C]docosahexaenoic acid in two lipid forms to blood cells. *J Lipid Res*, 38, 1571-82.
- Carey, M. C., Small, D. M. & Bliss, C. M. (1983) Lipid digestion and absorption. *Annu Rev Physiol*, 45, 651-77.
- Carnielli, V. P., Verlato, G., Pederzini, F., Luijendijk, I., Boerlage, A., Pedrotti, D. & Sauer, P. J. (1998) Intestinal absorption of long-chain polyunsaturated fatty acids in preterm infants fed breast milk or formula. *Am J Clin Nutr*, 67, 97-103.
- Chow, S. L. & Hollander, D. (1979) A dual, concentration-dependent absorption mechanism of linoleic acid by rat jejunum in vitro. *J Lipid Res*, 20, 349-56.
- Denke, M. A., Fox, M. M. & Schulte, M. C. (1993) Short-term dietary calcium fortification increases fecal saturated fat content and reduces serum lipids in men. *J Nutr*, 123, 1047-53.
- Fave, G., Coste, T. C. & Armand, M. (2004) Physicochemical properties of lipids: new strategies to manage fatty acid bioavailability. *Cell Mol Biol*, 50, 815-31.
- Gargouri, Y., Pieroni, G., Riviere, C., Lowe, P. A., Sauniere, J. F., Sarda, L. & Verger, R. (1986) Importance of human gastric lipase for intestinal lipolysis: an in vitro study. *Biochim Biophys Acta*, 879, 419-23.
- Innis, S. M., Dyer, R. A. & Lien, E. L. (1997) Formula containing randomized fats with palmitic acid (16:0) in the 2-position increases 16:0 in the 2-position of plasma and chylomicron triglycerides in formula-fed piglets to levels approaching those of piglets fed sow's milk. *J Nutr*, 127, 1362-70.
- Johnston, J. M. (1976) Triglyceride biosynthesis in the intestinal mucosa. . In: Rommel, K., Goebell, H. & Bohmer, R. (Eds.) *Lipid absorption : biochemical and clinical aspects*. Lancaster UK, MTP Press.
- Kayden, H. J., Karmen, A. & Dumont, A. (1963) Alterations in the fatty acid composition of human lymph and serum lipoproteins by single feedings. *J Clin Invest*, 42, 1373-81.
- Kuksis, A. & Manganaro, F. (1986) Biochemical characterization and purification of intestinal acylglycerol acyltransferases. In: Kuksis, A. (Ed.) *Fat absorption*. Boca Raton, CRC Press.
- Lagarde, M., Bernoud, N., Brossard, N., Lemaitre-Delaunay, D., Thies, F., Croset, M. & Lecerf, J. (2001) Lysophosphatidylcholine as a preferred carrier form of docosahexaenoic acid to the brain. *J Mol Neurosci*, 16, 201-4; discussion 215-21.

- Lemaitre-Delaunay, D., Pachiaudi, C., Laville, M., Pousin, J., Armstrong, M. & Lagarde, M. (1999) Blood compartmental metabolism of docosahexaenoic acid (DHA) in humans after ingestion of a single dose of [(13)C]DHA in phosphatidylcholine. *J Lipid Res*, 40, 1867-74.
- Manganaro, F. & Kuksis, A. (1985) Purification and preliminary characterization of 2-monoacylglycerol acyltransferase from rat intestinal villus cells. *Can J Biochem Cell Biol*, 63, 341-7.
- Mattson, F. H. & Volpenhein, R. A. (1964) The digestion and absorption of triglycerides. *J Biol Chem*, 239, 2772-7.
- Mattson, F. H. & Volpenhein, R. A. (1968) Hydrolysis of primary and secondary esters of glycerol by pancreatic juice. *J Lipid Res*, 9, 79-84.
- Mortimer, B. C., Simmonds, W. J., Joll, C. A., Stick, R. V. & Redgrave, T. G. (1988) Regulation of the metabolism of lipid emulsion model lipoproteins by a saturated acyl chain at the 2-position of triacylglycerol. *J Lipid Res*, 29, 713-20.
- Mu, H. & Hoy, C. E. (2004) The digestion of dietary triacylglycerols. *Prog Lipid Res*, 43, 105-33.
- Myher, J. J., Kuksis, A., Breckenridge, W. C., McGuire, V. & Little, J. A. (1985) Comparative studies of triacylglycerol structure of very low density lipoproteins and chylomicrons of normolipemic subjects and patients with type II hyperlipoproteinemia. *Lipids*, 20, 90-101.
- Nilsson, A. (1968) Intestinal absorption of lecithin and lysolecithin by lymph fistula rats. *Biochim Biophys Acta*, 152, 379-90.
- Ottolenghi, A. (1964) Estimation and subcellular distribution of lecithinase activity in rat intestinal mucosa. *J Lipid Res*, 5, 532-7.
- Pasquier, B., Armand, M., Guillon, F., Castelain, C., Borel, P., Barry, J. L., Pieroni, G. & Lairon, D. (1996) Viscous soluble dietary fibers alter emulsification and lipolysis of triacylglycerols in duodenal medium in vitro. *J Nutr Biochem*, 7, 293-302.
- Patton, J. S., Rigler, M. W., Liao, T. H., Hamosh, P. & Hamosh, M. (1982) Hydrolysis of triacylglycerol emulsions by lingual lipase. A microscopic study. *Biochim Biophys Acta*, 712, 400-7.
- Pufal, D. A., Quinlan, P. T. & Salter, A. M. (1995) Effect of dietary triacylglycerol structure on lipoprotein metabolism: a comparison of the effects of dioleoylpalmitoylglycerol in which palmitate is esterified to the 2- or 1(3)-position of the glycerol. *Biochim Biophys Acta*, 1258, 41-8.
- Rao, G. A. & Johnston, J. M. (1966) Purification and properties of triglyceride synthetase from the intestinal mucosa. *Biochim Biophys Acta*, 125, 465-73.
- Redgrave, T. G., Kodali, D. R. & Small, D. M. (1988) The effect of triacyl-sn-glycerol structure on the metabolism of chylomicrons and triacylglycerol-rich emulsions in the rat. *J Biol Chem*, 263, 5118-23.
- Renaud, S. C., Ruf, J. C. & Petithory, D. (1995) The positional distribution of fatty acids in palm oil and lard influences their biologic effects in rats. *J Nutr*, 125, 229-37.
- Sato, Y. (1970) The metabolic fate of lysolecithin administered into rat duodenal lumen. *Tohoku J Exp Med*, 100, 277-87.
- Scow, R. O., Stein, Y. & Stein, O. (1967) Incorporation of dietary lecithin and lysolecithin into lymph chylomicrons in the rat. *J Biol Chem*, 242, 4919-24.
- Small, D. M. (1991) The effects of glyceride structure on absorption and metabolism. *Annu Rev Nutr*, 11, 413-34.
- Strauss, E. W. (1968) Morphological aspects of triglyceride absorption. In: Society, A. P. (Ed.) *Handbook of Physiology*. Bethesda.
- Stremmel, W. (1988) Uptake of fatty acids by jejunal mucosal cells is mediated by a fatty acid binding membrane protein. *J Clin Invest*, 82, 2001-10.
- Subbaiah, P. V. & Ganguly, J. (1970) Studies on the phospholipases of rat intestinal mucosa. *Biochem J*, 118, 233-9.
- Subbaiah, P. V., Sastry, P. S. & Ganguly, J. (1970) Acylation of lysolecithin in the intestinal mucosa of rats. *Biochem J*, 118, 241-6.
- Thomson, A. B., Keelan, M., Garg, M. L. & Clandinin, M. T. (1989) Intestinal aspects of lipid absorption: a review. *Can J Physiol Pharmacol*, 67, 179-91.
- Thomson, A. B. R. & Dietschy, J. M. (1981) Intestinal lipid absorption : major extracellular and intracellular events. In: Johnson, L. R. (Ed.) *Physiology of the gastrointestinal tract*. New York, Raven Press.
- Tso, P. (1994) Intestinal lipid absorption. In: Johnson, L. R. (Ed.) *Physiology of the gastrointestinal tract*. 3rd edition. New York, Raven Press.
- [Valenzuela, A., Nieto, S., Sanhueza, J., Nuñez, M.J. & Ferrer, C. \(2005\) Tissue accretion and milk content of docosahexaenoic acid in female rats after supplementation with different docosahexaenoic acid sources. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 49, 325-332.](#)

- Werner, A., Havinga, R., Kuipers, F. & Verkade, H. J. (2004) Treatment of EFA deficiency with dietary triglycerides or phospholipids in a murine model of extrahepatic cholestasis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 286, G822-32.
- Whyte, M., Goodman, D. S. & Karmen, A. (1965) Fatty acid esterification and chylomicron formation during fat absorption in rat. 3. Positional relations in triglycerides and lecithin. *J Lipid Res*, 6, 233-40.
- Wijendran, V., Huang, M. C., Diau, G. Y., Boehm, G., Nathanielsz, P. W. & Brenna, J. T. (2002) Efficacy of dietary arachidonic acid provided as triglyceride or phospholipid as substrates for brain arachidonic acid accretion in baboon neonates. *Pediatr Res*, 51, 265-72.
- Wood, P., Imaichi, K., Knowles, J., Michaels, G. & Kinsell, L. (1964) The lipid composition of human plasma chylomicrons. *J Lipid Res*, 5, 225-31.
- Zilversmit, D. B. (1965) The composition and structure of lymph chylomicrons in dog, rat, and man. *J Clin Invest*, 44, 1610-22.

4. APPORTS EN ACIDES GRAS ET FONCTIONNEMENT NORMAL OU PATHOLOGIQUE DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL (SNC)

Au cours des deux dernières décennies, un nombre croissant de travaux a apporté des arguments forts en faveur de l'implication des AG essentiels dans le fonctionnement cérébral. Cependant, les mécanismes sous-tendant cette implication sont encore loin d'être élucidés. Cette question peut être abordée d'une part par l'étude du rôle des AGPI n-6 et n-3 sur la physiologie cérébrale, d'autre part par la recherche de relations entre le statut en ces AGPI et les dysfonctionnements et les maladies du système nerveux central (SNC). Le grand intérêt des études sur modèles animaux, complémentaires aux études chez l'Homme, est de pouvoir induire des manipulations alimentaires (déficiences, surcharges en AGPI) dont les conséquences peuvent être étudiées à la fois sur le plan biochimique, neurochimique et comportemental.

Les données concernant les relations entre statut en AGPI-LC et dysfonctionnements du SNC sont encore partielles. Ces dysfonctionnements regroupent les atteintes neurologiques, en particulier les maladies neurodégénératives telles que les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, caractérisées par la perte précoce et progressive de certaines populations neuronales, et les maladies psychiatriques caractérisées par des troubles comportementaux spécifiques, telles que la schizophrénie, la dépression, l'autisme, les troubles de l'attention chez l'enfant (ADHD, Attention deficit-hyperactivity disorders).

4.1. Aspects expérimentaux chez l'animal et in vitro

4.1.1. Modèles de déficience en AGPI n-3 chez le rongeur

Les conséquences sur le SNC d'une déficience expérimentale chronique en AGPI n-3 induite par un apport alimentaire totalement dépourvu d'acide α -linoléique chez le rongeur ont d'abord été étudiées sur le plan biochimique et comportemental.

a) Effets biochimiques

Un régime alimentaire dépourvu d'acide α -linoléique provoque une diminution de la teneur en DHA dans les phospholipides des membranes cérébrales chez l'animal (Galli et al., 1970, Foot et al., 1982, Tinoco 1982, Bourre et al., 1984, Jumpsen et al., 1997). Cette diminution a été mise en évidence dans différentes zones cérébrales spécifiques telles que le cortex frontal, le striatum, l'hippocampe et l'hypothalamus (Delion et al., 1996, Delion et al., 1997, Delion et al., 1994, Carrie et al., 2000b).

b) Effets comportementaux

Les études comportementales réalisées chez l'animal sont nombreuses. Les méthodes utilisées pour évaluer les effets de la déficience ou de la surcharge en AGPI consistent en des tests de discrimination visuelle (Lamptey et Walker, 1976, Yamamoto et al., 1987, 1988), d'évitement (où un stimulus lumineux est associé à un choc électrique) (Bourre et al., 1989) et d'exploration, des tests en labyrinthes aquatiques ou surélevés ou des tests d'habituation. En raison d'un grand nombre d'interactions entre eux, il est souvent difficile de distinguer les différents facteurs capables d'influer sur la réponse aux tests

comportementaux, telles que les capacités d'apprentissage et les performances cognitives incluant la motivation et l'attention, sans omettre l'impact des performances visuelles et motrices (Reisbick et Neuringer, 1997). Par exemple dans le test de la piscine de Morris qui a souvent été utilisé, il est important d'identifier un déficit moteur et émotionnel (diminution de la vitesse de l'animal à repérer une plate-forme visible) avant de parler de déficit d'apprentissage (diminution de la vitesse de l'animal à repérer une plate-forme immergée).

Globalement, il semble qu'une déficience en AGPI n-3 chez le rongeur induise une réduction des performances cognitives liée à des anomalies de la motivation et de l'émotion (Yamamoto et al., 1987, Yamamoto et al., 1988, Yamamoto et al., 1991), ainsi qu'une altération des capacités d'adaptation (Bourre et al., 1989). Les capacités d'apprentissage semblent également altérées chez les animaux déficients (Bourre et al., 1989, Coscina et al., 1986, Enslin et al., 1991, Lamptey et Walker, 1976, Yamamoto et al., 1988, Frances et al., 1995, Frances et al., 1996, Jensen et al., 1996, Greiner et al., 1999, Yehuda et al., 1977). Plus récemment, d'autres anomalies comportementales ont été décrites en réponse à une déficience chronique en AGPI n-3 tels qu'une augmentation de l'anxiété (Carrie et al., 2000a, Takeuchi et al., 2003) et de la sensibilité au stress (Fedorova et Salem, 2006) ainsi qu'un déficit de la latéralisation dans des tests comportementaux (Vancassel et al., 2005). Même si les résultats sont parfois contradictoires, il semble que les performances locomotrices ne soient pas altérées par la déficience (Bourre et al., 1989, Yehuda et al., 1986).

Ainsi, bien que ces études aient été réalisées sur des modèles (divers tests d'apprentissage et espèces animales) et dans des conditions différentes (effectifs, durée d'application du régime déséquilibré, nature du régime, etc...), les anomalies qu'elles décrivent montrent l'existence d'altérations comportementales en cas de déficience alimentaire profonde en AGPI n-3.

c) Effets neurochimiques

Les processus de cognition et d'apprentissage sont étroitement contrôlés par les systèmes de neurotransmission monoaminergiques, et tout particulièrement dopaminergiques et sérotoninergiques. Ainsi, des anomalies comportementales similaires à celles citées ci-dessus chez les animaux déficients en AGPI n-3 ont depuis longtemps été décrites chez des animaux présentant des lésions expérimentales des voies dopaminergiques mésocorticale et mésolimbique (Le Moal et Simon, 1991, Taghzouti et al., 1985, Brozoski et al., 1979, Simon et al., 1980).

Sur cette base, une série de travaux visant à explorer les relations entre la fonctionnalité de ces voies de neurotransmission et les apports en AGPI n-3 a été réalisée dans un modèle expérimental de déficience chronique en acide α -linoléique chez le rat (au moins 2 générations). Ces études ont révélé des modifications de plusieurs paramètres de la neurotransmission dopaminergique telles que des anomalies du métabolisme de la dopamine et de l'expression de certaines cibles moléculaires (récepteurs, transporteurs) régulant cette neurotransmission au niveau du cortex frontal et du noyau accumbens, régions où sont localisées respectivement les terminaisons des voies dopaminergiques mésocorticale et mésolimbique (Delion et al., 1996, Delion et al., 1994, Zimmer et al., 2000b, Zimmer et al., 2000a, Zimmer et al., 1999, Zimmer et al., 1998, Zimmer et al., 2002, Chalon, 2006, Chalon et al., 2001).

Les principales anomalies touchant le métabolisme de la dopamine consistent en :

- une diminution de la libération de dopamine basale associée à une augmentation de la libération des métabolites dans le cortex frontal ;
- une augmentation de la libération de dopamine basale, associée à une diminution de la libération des métabolites dans le noyau accumbens ;
- une diminution du pool de réserve de la dopamine dans les deux régions ;

- une augmentation de l'activité tyrosine hydroxylase (enzyme limitante de la synthèse de dopamine) dans les corps cellulaires des neurones dopaminergiques localisés au niveau de l'aire tegmentale ventrale.

Les anomalies des cibles moléculaires de la dopamine concernent en particulier les récepteurs dopaminergiques D₂ (diminution de leur densité dans le cortex frontal, augmentation dans le noyau accumbens) et le transporteur vésiculaire des monoamines (ou VMAT₂), avec une diminution de sa densité dans les deux zones cérébrales étudiées. Concernant le système sérotoninergique, il a été montré, dans ce même modèle animal, une augmentation de la densité des récepteurs 5-HT₂ dans le cortex frontal (Delion et al., 1994) et une diminution de la libération pharmacologiquement induite de sérotonine dans l'hippocampe (Kodas et al., 2004).

Des altérations des circuits monoaminergiques ont également été mises en évidence. Le groupe d'Innis a ainsi décrit des concentrations endogènes de dopamine et de sérotonine augmentées chez des rats nouveau-nés âgés d'un jour dont la mère avait reçu une alimentation déficiente en acide α -linoléique pendant la gestation (Innis et de La Presa Owens, 2001). En parallèle, il a été montré que des porcelets nourris avec une alimentation très pauvre à la fois en acide linoléique et en acide α -linoléique depuis la naissance jusqu'au 18^{ème} jour de vie, avaient des concentrations en dopamine, sérotonine et leurs métabolites significativement plus faibles dans le cortex frontal et les colliculi par rapport à ceux nourris avec un régime de composition adéquate (de la Presa Owens et Innis, 1999). Plus récemment, des modifications de l'expression génique des récepteurs dopaminergiques ont été mises en évidence chez des rats nouveau-nés issus de mères déficientes en AGPI n-3 (Kuperstein et al., 2005).

Quelques données plus éparses concernent des modifications d'autres circuits de neurotransmission, en particulier cholinergiques (Aid et al., 2003).

Ainsi, des données expérimentales montrent que la déficience profonde et chronique en AGPI n-3 chez l'animal altère certains circuits de neurotransmission, en particulier dopaminergiques et sérotoninergiques. Compte tenu du rôle majeur de ces circuits dans le fonctionnement cérébral et de leur implication dans de nombreux désordres neurologiques et psychiatriques chez l'humain (maladies neurodégénératives, schizophrénie, ADHD, dépression,...), on peut penser qu'un déficit d'apport alimentaire en AGPI n-3 chez l'humain puisse être un facteur de vulnérabilité à la survenue de ces maladies.

4.1.2. Etudes de réversibilité

La possibilité de faire varier le régime alimentaire chez l'animal permet d'aborder la réversibilité des effets induits par une déficience en AGPI n-3, mais peu de données sont encore disponibles.

La récupération d'une teneur cérébrale normale de DHA est possible, après retour à un régime alimentaire non déficient chez des rongeurs préalablement déficients (Moriguchi et al., 2001, Youyou et al., 1986, Ikemoto et al., 2001), mais elle est lente (6 à 12 semaines de régime non déficient) et non homogène dans les différentes zones cérébrales (Carrie et al., 2000a), ce qui renforce l'hypothèse d'une sensibilité différente de ces zones au statut en DHA, hypothèse qui avait été mise en évidence notamment dans le cas du cortex frontal (Delion et al., 1996, Delion et al., 1994).

Cette réversibilité biochimique pourrait être corrélée à une réversibilité des effets comportementaux, bien que certains résultats contradictoires aient été obtenus (Carrie et al., 2000b, Carrie et al., 2000a, Ikemoto et al., 2001, Moriguchi et Salem, 2003).

Sur le plan neurochimique, il a été montré que la réversibilité des effets, notamment sur la libération synaptique de dopamine et de sérotonine, ne peut se faire que si le retour à un régime non déficient intervient avant l'âge du sevrage (3 semaines de vie chez le rat), ce qui montre l'importance du stade de développement cérébral dans ce processus (Kodas et al., 2004, Kodas et al., 2002).

4.1.3. Etudes de supplémentation en AGPI n-3 à longue chaîne

Ces études, peu nombreuses, comparent les effets d'un apport supplémentaire (« surcharge ») en AGPI n-3 à longue chaîne par rapport à un régime alimentaire standard, considéré comme équilibré. Une surcharge en AGPI-LC n-3 sous forme d'huile de poisson induit, chez le rongeur, une augmentation des teneurs cérébrales en AGPI n-3, en particulier du DHA, accompagnée d'une réduction des taux d'AGPI n-6 (Bourre et al., 1990, Bourre et al., 1988, Chalon et al., 1998, Yonekubo et al., 1993, Yonekubo et al., 1994).

Sur le plan comportemental, différentes équipes ont décrit une réduction de l'activité locomotrice chez les animaux supplémentés (Mills et al., 1988, Chalon et al., 1998, Nakashima et al., 1993), alors que le niveau d'anxiété ne semble pas être modifié (Chalon et al., 1998, Nakashima et al., 1993).

Sur le plan neurochimique, une augmentation des taux tissulaires de dopamine ainsi qu'une réduction de l'activité MAO-B ont été observées spécifiquement dans le cortex frontal (Chalon et al., 1998), suggérant là-encore une sensibilité différentielle des zones cérébrales au statut en AGPI.

Une étude récente montre que, dans un modèle de stress chronique imprédictible chez la souris, décrit comme un modèle de dépression chez l'humain, l'apport quotidien d'un mélange d'AGPI n-3 (soit environ 6 mg de DHA et 9 mg d'EPA) est capable de s'opposer à la diminution des taux cérébraux de sérotonine induite par le stress (Vancassel et al., 2008).

En considérant l'hypothèse que le déficit en AGPI n-3 chez l'humain est un facteur de vulnérabilité aux maladies neurologiques et psychiatriques, les résultats d'études de réversibilité et de supplémentation en AGPI n-3 chez l'animal laissent penser que leur apport pourrait, en cas de déficit, avoir un intérêt dans la réduction du risque de ces maladies.

4.2. Acides gras, déclin cognitif et démences

Le déclin cognitif et différentes formes de démences dégénératives sont des phénomènes fréquents liés à l'âge, et sont en constante progression compte tenu de l'allongement de l'espérance de vie. Les causes de ces affections, probablement multifactorielles, sont loin d'être élucidées, mais des liens semblent exister avec l'environnement, et notamment les apports en AG.

Ce chapitre présente une synthèse des relations entre les apports en AG et certaines de ces affections les plus fréquentes, la maladie d'Alzheimer (MA) et les démences d'origine vasculaire.

4.2.1. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires : généralités

Les démences concernent près de 860 000 personnes en France (dont les 2/3 auraient une maladie d'Alzheimer) (Helmer et al., 2006).

a) Maladie d'Alzheimer

Les manifestations cliniques de la maladie d'Alzheimer (MA) se traduisent par des troubles cognitifs et particulièrement mnésiques, et des troubles du comportement d'aggravation progressive, l'ensemble étant à l'origine d'une perte de l'autonomie variable selon la sévérité des troubles. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence par l'examen anatomopathologique cérébral des lésions caractéristiques de la maladie. Ces lésions sont au nombre de trois (Mattson, 2004):

- 1) la dégénérescence neurofibrillaire (DNF) caractérisée par l'accumulation intraneuronale de protéine tau anormalement phosphorylée ;
- 2) les dépôts, diffus ou agrégés en plaques séniles (PS, essentiellement composées de substance amyloïde, A β , entourée d'une couronne de prolongement nerveux en dégénérescence, associée à une réaction gliale astrocytaire) ;
- 3) les pertes neuronales et synaptiques.

L'étiologie de la MA sporadique n'est pas univoque et fait intervenir des facteurs génétiques et environnementaux. La théorie prévalente actuelle est celle de la cascade amyloïde (Dosunmu et al., 2007, Selkoe, 2002) qui propose que la formation d'oligomères solubles de peptides A β 42 dans le cerveau crée un dysfonctionnement neuronal aboutissant à la mort neuronale par apoptose (Mattson, 2004).

Les peptides A β 40 et A β 42 sont issus de la dégradation physiologique d'une glycoprotéine membranaire appelée Amyloïd Precursor Protein (ou APP). L'APP peut être clivée par des sécrétases. Le clivage par les α -sécrétases constitue la voie principale et produit la (s)APP α qui possède des effets neurotrophiques et synaptotrophiques (Lukiw et al., 2005) en régulant l'excitabilité neuronale et en augmentant la plasticité synaptique (Mattson, 2004). La production de (s)APP α augmente aussi l'activité des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine (Mattson, 2004). La voie accessoire du métabolisme de l'APP met en jeu des clivages par la BACE (beta-site APP-cleaving enzyme) (Vassar et al.,

1999) et les sécrétases et produit des peptides A β 40 et A β 42. Ces derniers, sous forme d'oligomères, vont stimuler l'induction de gènes de l'apoptose et se déposer également dans les synapses. Les oligomères solubles de peptides A β 42 sont toxiques et favorisent les réponses pro-inflammatoires.

Les dégénérescences microfibrillaires sont des agrégats intracellulaires de protéine Tau hyperphosphorylée associée aux microtubules. Les neurones utilisant le glutamate et l'acétylcholine sont particulièrement impliqués dans la MA. Ces éléments caractéristiques de la MA sont situés initialement dans les régions du cerveau associées aux processus de mémorisation, d'apprentissage et de conduite (cortex entorhinal, hippocampe, amygdale) et diffusent ensuite dans les différentes régions du cerveau selon une distribution dont l'ordre est stéréotypé, séquentiel et hiérarchique (Delacourte et al., 1999).

L'inflammation joue certainement un rôle important dans la MA. La dégradation incomplète des fibrilles amyloïdes est à l'origine d'un état inflammatoire chronique produisant des protéines de la réponse inflammatoire (protéines du complément, cytokines inflammatoires, etc...) (Flynn et Theesen, 1999). L'activation de la microglie serait liée aux agrégats de protéine tau et ne se rencontre pas dans la démence à corps de Lewy (Shepherd et al., 2000). Les éléments inflammatoires retrouvés dans la MA peuvent expliquer l'effet protecteur des anti-inflammatoires sur le développement de cette maladie (Flynn et Theesen, 1999, Etminan et al., 2003, Vlad et al., 2008, In 'T Veld et al., 2001).

Le gène de l'apolipoprotéine E (3 allèles codant pour 3 isoformes (apoE2, apoE3 et apoE4)) intervient également dans la physiopathologie de la MA. L'ApoE régule le contenu des membranes neuronales en cholestérol et le contenu en AGPI des phospholipides des membranes synaptiques (Lane et Farlow, 2005). Le risque de survenue de MA est augmenté chez les sujets qui produisent l'isoforme apoE4 alors que l'isoforme ApoE2 aurait un rôle protecteur (Lane et Farlow, 2005, Selkoe, 2001). L'ApoE4 pourrait également favoriser la survenue de la MA en diminuant les taux de l'allèle ϵ 3 qui inhibe la phosphorylation de la protéine Tau (Yankner, 1996). L'apoE4 favorise l'agrégation de l'A β et réduit sa clairance, favorise la survenue de pathologies cérébrovasculaires, augmente le stress oxydant et altère la plasticité neuronale (Mattson, 2004).

b) Démences vasculaires

Elles représentent la seconde grande forme de démence. Classiquement elles s'opposent à la MA par leur aggravation par étapes contrairement à l'évolution progressive de la MA, par la présence d'antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) et de facteurs de risque vasculaire. Les démences mixtes, définies comme la coexistence de la MA et de la démence vasculaire, sont en fait très fréquentes et méconnues chez les personnes très âgées. On distingue les démences vasculaires post-AVC par atteinte des gros vaisseaux avec plusieurs AVC (« multiinfarcts dementia »), celles dues à un AVC unique « stratégique » (Manzato et al., 2003) et les démences vasculaires par atteintes des petits vaisseaux. Les relations entre démences vasculaires et MA sont en fait étroites et certains proposent même de considérer la MA comme une maladie vasculaire (de la Torre, 2002, de la Torre, 2004), la présence de lésions vasculaires jouant un rôle aggravant chez les patients atteints de MA (Snowdon et al., 1997, Zekry et al., 2002). En outre certaines démences vasculaires sous-corticales s'accompagnent de pertes neuronales et d'atrophie hippocampique similaires à celles rencontrées dans la MA (Krill et al., 2002).

La fibrillation auriculaire, dont la prévalence augmente avec l'âge, pourrait aussi contribuer au développement des troubles cognitifs. Des études transversales (Kilander et al., 1998, Ott et al., 1997) ou cas témoins (O'Connell et al., 1998) montrent une relation entre fibrillation auriculaire et démence, indépendamment d'antécédent d'accident vasculaire ou

d'autres facteurs de risque vasculaire. Néanmoins, chez les sujets très âgés (> 85 ans), la fibrillation auriculaire ne semble pas être un facteur prédictif indépendant de démence ou de MA (Rastas et al., 2007). En présence d'une fibrillation auriculaire, le taux de conversion vers une démence est plus élevé chez les sujets ayant un MCI (« Mild Cognitive Impairment ») que chez ceux dont les fonctions cognitives sont normales (Forti et al., 2007).

Les relations entre le diabète et les altérations cognitives sont bien établies (Arvanitakis et al., 2006, Arvanitakis et al., 2004) mais celles avec les différentes démences sont controversées (Biessels et al., 2006). La plupart des études retrouvent une augmentation du risque de démence (Arvanitakis et al., 2006, Arvanitakis et al., 2004, Biessels et al., 2006), principalement les démences vasculaires mais aussi les démences d'Alzheimer. Les troubles glycémiques modérés (glycémie comprise entre 7 et 11 mmol/L) sont aussi associés au risque de démence et de MA (Xu et al., 2007).

Quelques études retrouvent une association entre syndrome métabolique (défini au chapitre 5.1.2) et déclin cognitif, surtout en présence d'une inflammation (Dik et al., 2007, Yaffe et al., 2004). Dans l'étude française des 3 cités (Raffaitin et al., 2009), le syndrome métabolique (retrouvé chez 15,8 % des participants) augmente le risque de survenue à 4 ans d'une démence vasculaire mais pas de maladie d'Alzheimer. Cependant, l'étude de Leiden (van den Berg et al., 2007) qui comportait une étude transversale et un suivi longitudinal de sujets âgés de plus de 85 ans à l'inclusion a montré que le syndrome métabolique n'est pas associé au déclin cognitif à l'âge de 85 ans alors qu'il est associé à une diminution du déclin cognitif entre 85 et 90 ans. La relation entre syndrome métabolique et maladie d'Alzheimer a été moins étudiée (Razay et al., 2007, Vanhanen et al., 2006). Les mécanismes en jeu font appel aux facteurs vasculaires et à des altérations du métabolisme du glucose, de l'insuline et de la substance amyloïde (Craft et Watson, 2004).

La difficulté de différencier les démences vasculaires et la MA sur des critères cliniques (Zekry et al., 2007) doit rendre prudente l'interprétation des études épidémiologiques sur le déclin cognitif : les conclusions, si elles restent valides en terme de déclin cognitif semblent plus douteuses si elles considèrent les sous-types de démences.

4.2.2. Maladie d'Alzheimer et AG : études avec des modèles animaux

L'utilisation de modèles animaux de la MA est un atout expérimental majeur pour la mise au point de méthodes de prévention, de diagnostic précoce et de thérapies efficaces.

Ces modèles permettent ainsi d'étudier l'implication potentielle des AG dans cette affection. Un certain nombre d'études a été réalisé par l'équipe de Cole, au Québec (Calon et Cole, 2007, Calon et al., 2005, Calon et al., 2004, Lim et al., 2005). Le modèle utilisé est celui de la souris transgénique Tg2576 (Tg(+)) qui surexprime le gène humain APP^{swe}, donc l'A β humaine. Les régimes alimentaires administrés sont déficients en AGPI n-3, ou déficients en AGPI n-3 et supplémentés en DHA, vs régime standard. Les zones cérébrales d'intérêt, à savoir le cortex et l'hippocampe, sont connues pour être impliquées dans la MA. Les principaux résultats montrent, dans le cortex frontal des animaux soumis au régime déficient, un déficit en DHA et une augmentation des AGPI n-6 amplifiés chez les Tg(+) par rapport aux animaux non transgéniques Tg(-). Le régime déficient induit également une perte massive de marqueurs post-synaptiques sans modification de marqueurs pré-synaptiques, plus importante chez les animaux Tg(+) que chez les Tg(-), et potentialise l'activation des caspases chez les animaux Tg(+); cet effet est partiellement corrigé par la supplémentation en DHA. Au total, l'ensemble de ces résultats est en faveur d'une augmentation de la vulnérabilité au déficit en AGPI n-3 chez les animaux transgéniques Tg(+).

D'autres travaux (Hooijmans et al., 2007, Oksman et al., 2006) ont été effectués sur la souris transgénique APPswe/PS1dE9 (surexpression du gène humain APPswe + PS1-dE9), qui exprime la préséniline humaine. La 1^{ère} étude expérimentale visait à étudier les effets du rapport n-6/n-3 dans le régime alimentaire sur l'accumulation cérébrale d'A β . Le régime était soit standard (ratio n-6/n-3 = 8), soit enrichi en AGPI n-6 (ratio n-6/n-3 = 70) soit enrichi en AGPI n-3 (0,4 % DHA, 0,4 % EPA, 0,2 % AA ; ratio n-6/n-3 = 1,4). Ces études ont montré que le régime enrichi en AGPI n-3 induisait une diminution de l'A β hippocampique, en accord avec les travaux de Lim et al., (Lim et al., 2005). En revanche, les résultats étaient contradictoires pour ce qui concerne la charge en plaques avec une absence de modification dans l'étude d'Oksman et al., et une diminution dans celle de Lim et al., Le régime enrichi en DHA était aussi capable, dans ce modèle, de diminuer l'activation microgliale, reflet de la neuroinflammation, et d'augmenter l'activité exploratoire, sans effet sur la mémoire spatiale.

Une 3^{ème} étude a été réalisée sur des souris transgéniques 3xTg-AD qui surexpriment les protéines A β et Tau humaines (Green et al., 2007). Quatre régimes alimentaires ont été utilisés : un dont le ratio n-6/n-3 était égal à 10, un régime enrichi en DHA (1,27% DHA ; n-6/n-3 = 1), un régime enrichi en DHA+DPA n-6 (1,25 % DHA ; 0,51 % DPA ; n-6/n-3 = 1), et un régime enrichi en DHA+ARA (1,27 % DHA ; 0,48 % ARA ; n-6/n-3 = 1). La supplémentation en DHA réduisait l'accumulation de l'A β soluble et intra-neuronale, ainsi que la concentration de protéine Tau dans l'hippocampe. L'un des points originaux était que les effets sur la réduction d'A β étaient atténués pour les régimes enrichis en DHA + AGPI n-6 (ARA ou DPA) par rapport au régime DHA seul. Il semblait aussi que la présence de DPA n-6 dans le régime ait un effet réducteur important sur la phosphorylation de la protéine Tau. Les auteurs concluaient qu'une supplémentation « mixte » DHA + DPA n-6 pourrait avoir un intérêt thérapeutique.

Dans l'ensemble, les résultats montrent que les animaux transgéniques utilisés comme modèles de MA sont plus vulnérables que les animaux témoins à la déficience en DHA, et que le DHA pourrait avoir un effet potentiellement neuroprotecteur.

4.2.3. Maladie d'Alzheimer et AG : études chez l'Homme

a) Remarques préliminaires

Les travaux visant à étudier les relations entre démences dégénératives et AG se heurtent au caractère souvent multifactoriel de l'origine des démences qui fait intervenir des éléments génétiques et environnementaux. Si le gène codant pour l'APP a été cloné et des formes familiales de MA liées à des mutations, plus de 90 % des MA sont sporadiques. Divers facteurs environnementaux ont été mis en cause (Dartigues et al., 2002, Dosunmu et al., 2007) parmi lesquels divers métaux (Fe, Zn, Cu, Al, Pb), la pollution atmosphérique, les pesticides et des facteurs nutritionnels comme les apports élevés en calories, matières grasses ainsi qu'en cholestérol. Le phénotype ApoE4 est un facteur favorisant. L'augmentation du risque de survenue de MA chez les sujets ayant des apports élevés en calories et en matières grasses n'est retrouvée que chez les porteurs de l'allèle ϵ 4 (Luchsinger et al., 2002). Des facteurs intervenant dans la pathologie vasculaire ont également été retrouvés par les études épidémiologiques (athérosclérose, accidents vasculaires cérébraux, diabète, tabagisme, obésité, etc...) (de la Torre, 2002). L'âge reste finalement le facteur de risque le plus important dans la pathogénie de la MA, notamment par l'intermédiaire du stress oxydant (Harman, 2006). Un niveau d'éducation élevé semble également un élément protecteur.

Le processus physiopathologique de la maladie d'Alzheimer est extrêmement lent et les lésions histologiques apparaissent plusieurs années (peut-être plus de 20 ans) avant que la maladie ne se manifeste cliniquement, puisqu'au moins 7 régions cérébrales doivent être touchées pour observer systématiquement une expression clinique (Delacourte, 2000). Il est probable que l'alimentation ait été modifiée bien en amont de l'apparition clinique de la maladie, rendant difficile les études d'association entre les facteurs alimentaires et le risque de survenue de la maladie. La perte de poids précède d'ailleurs souvent le diagnostic de MA et cela amène à relativiser les travaux prospectifs par rapport aux études cas/témoins et transversales. D'autre part, les sujets atteints de démence ont souvent une augmentation de l'appétit et des modifications du comportement alimentaire (Ikeda et al., 2002).

b) AG et déclin cognitif, risque de démence et maladie d'Alzheimer : études épidémiologiques

Etudes basées sur un questionnaire alimentaire

Dans leur ensemble, les études épidémiologiques concernent essentiellement la relation entre la consommation de poisson et le déclin cognitif, la MA, ou plus largement les démences. Les relations entre vieillissement cognitif et maladie d'Alzheimer sont étroites (Vandenberghe et Tournoy, 2005). Quelques travaux concernent les relations entre la consommation d'AG et le déclin cognitif sans démence. Ceci recouvre des entités qui ont reçu des dénominations diverses : déclin cognitif lié à l'âge, oubli bénin lié à l'âge, troubles cognitifs légers (MCI pour Mild Cognitive Impairment). Le terme de MCI actuellement retenu est un syndrome hétérogène dont les critères ont évolué depuis ceux proposés en 1999 par Petersen (Petersen et al., 1999, Portet et al., 2006, Winblad et al., 2004). Le taux annuel de conversion des patients qui ont un MCI vers la MA est de 10 à 12% (Petersen et al., 1999). Le concept de MCI devrait disparaître au profit de nouveaux critères de la maladie d'Alzheimer intégrant les données de la neuro-imagerie et des biomarqueurs (Dubois et al., 2002, Dubois et al., 2007) permettant ainsi de porter le diagnostic de MA au stade prodromal.

Etudes sur le déclin cognitif ou Mild cognitive impairment (MCI)

La Doetinchem Cohort Study (Kalmijn, 2004) est une étude transversale menée sur 1613 sujets âgés de 45 à 70 ans qui montre que la consommation d'AGPI n-3 d'origine marine (EPA et DHA) est inversement liée au risque d'altération cognitive estimée par une batterie de tests : le risque d'altération cognitive globale diminue de 19 % (odds ratio, OR = 0,81 ; IC 0,66 à 1,00) pour chaque augmentation de 134 mg d'AGPI-LC n-3.

Chez l'adulte d'âge moyen, la quantité et la composition des apports lipidiques alimentaires jouent un rôle dans le risque de survenue de démence et notamment de MA. L'étude CAIDE (Laitinen et al., 2006) concerne 1449 sujets inclus à $50,4 \pm 6$ ans, suivis 21 ans (âge moyen à la fin de l'étude $71,3 \pm 4$ ans) chez qui les apports alimentaires de lipides totaux, AGMI, AGPI et AGS ont été évalués par autoquestionnaire. Les comparaisons ont été faites sur les différents quartiles. Cette étude, intéressante en raison d'un suivi particulièrement long, montre une corrélation entre un apport modéré de lipides issus des produits laitiers et à tartiner et une diminution du risque de survenue de démence (définie selon les critères du DSM IV) et de MA (définie selon les critères du NINCDS-ADRDA). Chez les sujets porteurs du phénotype ApoE4, le risque de démence est augmenté chez les sujets ayant des apports faibles en AGMI ($<3,7 \text{ g.j}^{-1}$), AGPI ($<0,4 \text{ g.j}^{-1}$) ou des apports modérés ou élevés en AGS ($>8,4 \text{ g.j}^{-1}$).

Une analyse secondaire (Eskelinen et al., 2008) montre que les apports en lipides totaux supérieurs à 38 g.j^{-1} et en AGS supérieurs à $21,6 \text{ g.j}^{-1}$ sont associés à une moins

bonne évolution de la fonction cognitive globale (et de la mémoire prospective pour les apports élevés en AGS) ainsi qu'à une augmentation du risque d'altération cognitive modérée (MCI) (OR 2,36 ; IC 1,17-4,74) alors que des apports d'AGPI supérieurs à 2,1 g.j⁻¹ sont associés à une meilleure mémoire sémantique. La consommation fréquente de poissons est associée à une meilleure fonction cognitive et mémoire sémantique ultérieure. Ces résultats sont plus nets chez les femmes et sont indépendants du statut ApoE. Les apports alimentaires semblent cependant insuffisamment estimés car les auteurs ont utilisé un questionnaire peu détaillé.

La plupart des études concerne des adultes plus âgés.

L'analyse des relations entre les apports de macronutriments et le déclin cognitif lié à l'âge chez 278 sujets ambulatoires âgés de 65 à 84 ans (âge moyen 76 ± 6 ans) inclus dans l'Italian Longitudinal Study of Aging (ILSA) montre une relation inverse entre l'énergie apportée par les AGMI et le déclin cognitif (Mini Mental Status [MMS] < 24), les apports supérieurs à 2,1 % de l'AE étant associés à une réduction du risque d'altération cognitive (OR 0,69 ; IC 0,1-4,5) pour les personnes ayant un faible niveau d'éducation, effet retrouvé également aux âges plus avancés (Solfrizzi et al., 1999). Après un suivi moyen de 2,6 ans, 18 personnes ont développé un MCI. Dans cette étude, les apports en AGPI supérieurs à 5,9 g.j⁻¹ (2,4 % de l'AE) semblent avoir un effet protecteur sur la survenue du MCI (HR 0,6 ; IC 0,43-0,98). Toutefois, l'effet n'est plus statistiquement significatif (HR 0,62 ; IC 0,31-1,13) lorsque sont pris en compte des facteurs de confusion (âge, sexe, éducation, etc...) (Solfrizzi et al., 2006). Les auteurs ne retrouvent pas de relation entre les apports des autres AG et la survenue de MCI.

Les résultats issus de l'étude prospective de Zutphen sont en faveur d'un effet protecteur de l'EPA et du DHA sur le déclin cognitif (van Gelder et al., 2007). Deux cent dix personnes âgées de 70 à 89 ans en 1990 ont eu une évaluation cognitive par le MMS en début d'étude et en 1995. Après ajustement sur diverses variables, il n'y avait initialement pas de différence de MMS entre les groupes de personnes mangeant plus ou moins de poisson (plus ou moins de 20 g.j⁻¹) et selon les catégories de poissons consommés. Cinq ans après, le déclin du MMS était 4 fois plus important chez les non consommateurs de poissons et les auteurs retrouvaient une association inverse entre les apports d'EPA+DHA et le déclin cognitif. Il faut cependant relativiser ces résultats car le déclin moyen du MMS chez les non consommateurs de poisson est faible et ne représente que 1,2 point en 5 ans. Des tests plus complexes auraient peut-être fait ressortir des écarts plus nets.

Les limites des études sur les relations entre AGPI n-3 et déclin cognitif sont de plusieurs ordres :

- les études sont peu nombreuses et de qualité méthodologique variable ;
- la quantification des apports reste relativement imprécise et repose sur des questionnaires ne précisant pas les types de poissons consommés et les modes de préparation (Maclean et al., 2005) ;
- la plupart des études a été réalisée chez des sujets âgés d'environ 60 ans. Or, la MA est généralement précédée d'une période de latence qui peut durer plusieurs décennies avant que la maladie ne devienne cliniquement apparente. Les nouveaux critères proposés par Dubois soulignent la difficulté et l'intérêt d'un diagnostic précoce (Dubois et al., 2007).

Démences et maladie d'Alzheimer

Certaines études ne montrent pas de relation entre le risque de survenue de démence et la nature des AG consommés. Ainsi, dans l'étude italienne Pro.V.A. menée chez 191 sujets de plus de 65 ans, près de 30% de la variance du MMS sont expliqués par l'âge et le niveau d'étude alors que la contribution des autres variables étudiées, notamment les AG insaturés, est négligeable (Manzato et al., 2003).

Dans l'étude de Rotterdam (Engelhart et al., 2002) menée chez 5395 sujets âgés initialement de 68 ans en moyenne, et dans laquelle 197 sujets ont développé une démence au cours des 6 ans de suivi, le risque de survenue de démence en général, de MA ou de démence vasculaire n'apparaît associé ni aux apports élevés de matières grasses, saturées ou *trans*, et de cholestérol, ni aux apports faibles d'AGMI ou d'AGPI n-6 ou n-3.

La plupart des études retrouve des relations entre le risque de survenue de démence et la consommation d'AG ou de poisson.

Trois revues se sont intéressées au rôle possible des AG alimentaires dans le déclin cognitif et la démence (Cortes et al., 2007, Issa et al., 2006, Solfrizzi et al., 2005). La revue de Issa (Issa et al., 2006) ne retenait dans la littérature publiée avant 2003 que 5 études de méthode correcte étudiant les effets des AGPI n-3 sur les fonctions cognitives et le vieillissement ou le traitement de la démence : une étude clinique randomisée (Terano et al., 1999) et 4 études de cohorte (Kalmijn et al., 1997a, Kalmijn et al., 1997b, Barberger-Gateau et al., 2002, Morris et al., 2003).

Les résultats de 2 études hollandaises étudiant les relations entre les apports alimentaires en AG et l'état cognitif ou les démences ont été rapportés (Kalmijn, 2000, Kalmijn et al., 1997a, Kalmijn et al., 1997b).

Dans l'étude issue de la Zutphen Elderly Study (Kalmijn et al., 1997a) concernant une cohorte d'hommes âgés de 69 à 89 ans, la consommation de poisson (> 20 g par jour) est inversement associée à l'altération cognitive (définie comme un score ≤ 25 au MMS) en analyse brute mais la relation n'est plus significative (OR 0,43, IC 0,33-1,21 ; P = 0,13) après ajustements. L'altération cognitive est associée à des apports élevés en acide linoléique (OR 1,76 ; IC 1,04-3,01 pour des apports de 6,4 à 20,4 % de l'AE vs de 1,2 à 3,9 % de l'AE P = 0,04), alors qu'il n'y a pas de relation avec les apports en AGPI n-3. Il existe une tendance à une association inverse (OR 0,45 ; IC 0,17-1,16 ; p du test de tendance = 0,09) entre consommation de poisson et déclin cognitif (défini par une chute supérieure à 2 points au MMS en 3 ans). L'altération cognitive serait donc associée aux apports élevés d'acide linoléique et inversement à une forte consommation de poisson.

Dans l'étude de cohorte de Rotterdam chez des sujets de plus de 55 ans suivis en moyenne 2,1 ans (Kalmijn et al., 1997b, Kalmijn, 2000), le risque de survenue de démence et notamment de démence d'Alzheimer (mais pas de démence vasculaire) est diminué chez les personnes qui consomment plus de poisson (15,8 vs 10,9 g.j⁻¹) (OR 0,4 ; IC 0,2-0,9 et 0,3 ; IC 0,1-0,9 et 0,7 ; IC 0,2-2,8 respectivement). Le risque n'est pas corrélé à l'apport d'acide linoléique. Le risque de survenue de démence à composante vasculaire est corrélé aux apports lipidiques totaux et aux apports de graisses saturées.

L'étude PAQUID menée dans le Sud-Ouest de la France s'est intéressée aux relations entre des facteurs nutritionnels et la survenue de démence chez des sujets ambulatoires âgés de plus de 65 ans à l'inclusion et suivis à 3, 5, 8 et 10 ans. Chez les 1416 personnes ayant eu une enquête alimentaire par questionnaire à la visite des 3 ans, 170 ont développé une démence au cours du suivi (dont 135 une maladie d'Alzheimer). L'enquête (Barberger-Gateau et al., 2002, Larrieu et al., 2004) montre que chez ces sujets, l'incidence des démences et de la MA au cours des 7 ans de suivi de ce groupe est plus faible chez ceux qui consomment du poisson ou des produits de la mer au moins 1 fois par semaine que chez ceux qui n'en consomment pas (respectivement 1% vs 6,6% et 1 % vs 5,3%), ce qui traduit, après ajustement en fonction de l'âge et du sexe, une réduction de 44 % du risque de développer une démence (OR 0,66 ; IC 0,47-0,93) mais seulement une tendance à la réduction du risque de survenue de maladie d'Alzheimer (OR 0,69 ; IC 0,47-1,01). Cette différence peut partiellement s'expliquer par un niveau d'éducation supérieur chez les consommateurs réguliers de poisson.

La même équipe a plus récemment publié 2 études issues de l'étude d'une population plus large (« Three-City study », Bordeaux / Dijon / Montpellier, 9280 sujets âgés de 65 ans) (Barberger-Gateau et al., 2007) et montré que des facteurs environnementaux pouvaient interférer dans les études de corrélations entre consommation de poisson et risque de démence, tels que le statut socio-économique, les habitudes alimentaires, la dépression et les risques vasculaires. Les auteurs concluent que seuls des essais cliniques de supplémentation en AGPI n-3 devraient être capables de déterminer le véritable effet de la consommation de poisson et la ration optimale (Barberger-Gateau et al., 2005). Enfin ce même groupe, en utilisant des sujets issus de la même cohorte, a très récemment indiqué que la consommation fréquente de fruits, légumes, poissons et huiles riches en AGPI n-3 pourrait réduire le risque de démence et de MA, en particulier dans la population ne portant pas le gène Apo E4 (Barberger-Gateau et al., 2007).

Dans la Chicago Health and Aging Project (CHAP) study (Morris et al., 2003) chez des pensionnaires de maison de retraite âgés de 65 à 94 ans (moyenne 73 ans) et suivis 2-3 ans, le risque de développer une MA est réduit chez ceux qui consomment du poisson au moins 1 fois par semaine par rapport à ceux qui en consomment peu (RR 0,4 ; IC 0,2-0,9) et chez ceux qui consomment plus d'AGPI n-3 totaux (risque relatif, RR 0,4 ; IC 0,1-0,9 pour une consommation de 1,75 vs 0,9 g.j⁻¹) et de DHA (RR 0,3 ; IC 0,1-0,9 pour une consommation de 100 vs 30 mg.j⁻¹). Il n'y a pas de corrélation avec la consommation d'EPA et d'acide α -linoléique.

Dans la Cardiovascular Health Cognition Study (CHCS) (Huang et al., 2005), 378 personnes ont développé une démence parmi les 2333 sujets de plus de 65 ans inclus. La consommation de poissons maigres n'a pas d'effet protecteur sur le risque de survenue de démence, contrairement à la consommation de poissons gras plus de 2 fois par semaine qui est associée à une réduction du risque de démence de 28 % (IC 95% 0,51-1,02) et de MA de 41% (IC 05% 0,36-0,95) par rapport aux sujets consommant du poisson moins d'une fois par mois. L'effet protecteur n'est retrouvé que chez les sujets ne possédant pas l'allèle $\epsilon 4$ (HR pour la consommation de poisson 2 à 4 fois par semaine 0,60 ; IC95% 0,40-0,89).

L'étude suédoise de Hordaland (Nurk et al., 2007) est une étude transversale analysant la consommation de produits de la mer et les performances cognitives chez 2031 sujets âgés de 70 à 74 ans. Elle montre de meilleurs scores cognitifs et une plus faible prévalence des scores cognitifs bas chez les sujets qui consomment plus de 10 g.j⁻¹ de poissons, avec une association dose dépendante jusqu'à une consommation de 70-80 g.j⁻¹ de produits de la mer, valeur au delà de laquelle la relation est en plateau. Le MMS n'apparaît pas influencé par le type de produit de la mer.

Etudes basées sur des biomarqueurs

Les taux plasmatiques d'AGPI n-3 sont de bons marqueurs des apports alimentaires et du statut de ces AG dans l'organisme (Bjerve et al., 1993, Ma et al., 2007). Ils ont donc été étudiés comme éléments intermédiaires pour contourner les difficultés des enquêtes alimentaires, en sachant qu'ils sont le reflet non seulement des apports alimentaires mais aussi de leur métabolisme.

Dans le travail de Conquer et al., les taux d'AGPI n-3 plasmatiques sont inversement corrélés à la présence de troubles cognitifs (Conquer et al., 2000) : des taux bas de DHA sont retrouvés non seulement au cours de la MA mais aussi dans les autres troubles cognitifs. Cette équipe a étudié la composition en AG des phospholipides plasmatiques, de la phosphatidylcholine, de la phosphatidyléthanolamine et des fractions lysophosphatidylcholine de sujets atteints de MA (n=19 ; âge moyen 83 ans), d'autres types

de démence (n=10 ; âge moyen 79 ans) ou d'altération cognitive (n=36 ; âge moyen 83 ans) et de sujets normaux (n=19 ; âge moyen 77 ans). Les quantités d'EPA, DHA, 24:0 et d'AGPI n-3 totaux des phospholipides plasmatiques ainsi que le rapport des familles n-3/n-6 étaient plus faibles chez les sujets ayant des troubles cognitifs (démence ou non) que chez les témoins. Les AGPI n-6 étaient plus élevés seulement chez les sujets atteints de MA et chez ceux ayant une altération cognitive sans démence. Les valeurs concernant les AGS ? AGMI et AGPI étaient semblables dans les quatre groupes. Dans la phosphatidylcholine, les taux d'EPA et de DHA étaient plus faibles chez les sujets présentant des troubles cognitifs. Dans l'étude EVA (Etude du Vieillissement Artériel) chez des sujets âgés de 63 à 74 ans et suivis 4 ans, le déclin cognitif évalué par une chute d'au moins 2 points du MMS, est corrélé à des taux élevés d'acide stéarique et d'AGPI n-6 dans les membranes érythrocytaires (OR 1,91 ; IC 1,16-3,15 et OR 1,59 ; IC 1,04-2,44 respectivement) alors que les taux élevés d'AGPI n-3 totaux sont associés à une réduction du risque de déclin cognitif (OR 0,59 ; IC 0,38-0,93) (Heude et al., 2003).

Le travail de Dullemeijer et collaborateurs (Dullemeijer et al., 2007) comprend 2 parties : une étude transversale et une étude longitudinale pendant 3 ans chez des sujets âgés de 50 à 70 ans issus de l'étude FACIT, avec un score moyen de 29 au MMS, et qui analysait les relations entre les proportions d'AGPI n-3 et les performances cognitives dans divers domaines. Aucune relation n'est retrouvée dans l'étude transversale. En revanche, dans l'étude longitudinale, les taux élevés d'AGPI n-3 totaux prédisent un déclin plus faible de scores de vitesse alors qu'il n'y a pas de relation entre les taux d'AGPI n-3 et les variations des performances mnésiques, de la fluidité verbale et de la vitesse du traitement de l'information.

L'augmentation du risque liée à des taux faibles de DHA est retrouvée par d'autres équipes. Des taux significativement plus faibles de DHA ont été retrouvés chez des sujets souffrant de MA, et il a été montré que les taux de cholestéryl ester-DHA sont réduits progressivement en relation avec la sévérité de la démence (Tully et al., 2003).

L'étude canadienne de Laurin et collaborateurs n'apporte pas d'élément en faveur d'un effet protecteur des AGPI n-3 sur le risque de survenue de démence (Laurin et al., 2003). Cette étude, issue de la Canadian Study of Health and Aging, concerne des sujets âgés de plus de 65 ans. Elle comporte une étude transversale et une étude prospective. Dans l'étude transversale de la population des 174 sujets ayant eu des dosages sanguins d'AG et une évaluation psychologique, 79 sujets n'avaient pas d'altération cognitive, 43 avaient des troubles cognitifs mais sans critères de démence et 52 avaient une démence. Il n'était pas observé de différence de concentration d'EPA, DHA, AGPI n-3, n-6 et des taux totaux d'AGPI entre le groupe témoin et les 2 autres groupes. Dans l'étude prospective (suivi 5 ans), les seuls résultats significatifs sont des taux moyens d'EPA 31 % plus élevés par rapport aux témoins chez les sujets développant un trouble cognitif sans démence et des taux plus élevés de DHA (+ 30 % ; P = 0,07), n-3 (+21 % ; P =0,04) et AGPI totaux (+6 % ; P =0,03).

Dans l'étude InCHIANTI chez 935 sujets de plus de 65 ans vivant dans la région de Florence, la présence d'une démence était associée à des proportions plus élevées d'AGS et plus faibles d'AGPI n-3 et totaux (Cherubini et al., 2007). Les résultats pourraient dépendre de l'origine du marqueur concerné (fraction phosphatidylcholine, membranes érythrocytaires, phospholipides plasmatiques totaux) (revue (Mazza et al., 2007)).

Les études des dosages sanguins indiquent dans l'ensemble qu'un faible taux sanguin de DHA pourrait être un facteur de risque de déclin cognitif ou de développement d'une MA.

Etudes post-mortem

A ce jour, on dispose de peu de données et celles-ci sont contradictoires. Il a été décrit dans le cerveau de sujets Alzheimer un déficit de DHA au niveau du lobe frontal et de l'hippocampe (Soderberg et al., 1991), ces résultats semblant confirmés en partie (Prasad et al., 1998). Cependant, ces 2 études concernaient une population de faible effectif (autour de 10 sujets).

Des résultats contradictoires ne montrent pas de modifications des taux de DHA dans le cortex (Skinner et al., 1993) et l'hippocampe (Corrigan et al., 1998) de sujets atteints de MA. Plus récemment, une diminution de 50 % du DHA non estérifié a été trouvée dans l'hippocampe et le cortex temporal de sujets atteints de MA (Lukiw et al., 2005).

Conclusion

Divers éléments suggèrent une possible association entre des apports alimentaires élevés en AGPI n-3 et une réduction du risque de déclin cognitif. Par ailleurs, les taux sériques bas d'AGPI n-3 à longue chaîne et plus particulièrement de DHA, et les taux élevés d'AGPI n-6 chez les sujets âgés semblent associés au risque de détérioration cognitive chez l'homme, ce qui peut laisser penser que des apports alimentaires bas en AGPI n-3 LC peuvent avoir un effet néfaste sur l'évolution des fonctions cognitives.

c) Etudes de supplémentation

La supplémentation par les AGPI n-3 chez l'Homme pourrait avoir un effet positif sur les fonctions cognitives. Dans le travail de Fontani et al., (Fontani et al., 2005), 33 sujets jeunes (33 ± 7 ans) ont reçu pendant 1 mois une supplémentation par des huiles de poisson contenant $2,8 \text{ g} \cdot \text{j}^{-1}$ d'AGPI-LC n-3 et ont été comparés à 16 témoins ayant reçu de l'huile d'olive. Il était noté dans le groupe supplémenté, une amélioration de la « vigueur », de la réactivité et de l'attention et une réduction de l'anxiété et des états dépressifs.

AGPI n-3 et prévention de la démence

Une analyse effectuée par la Cochrane Collaboration (Lim et al., 2006) ne retrouvait en 2005 aucune étude publiée randomisée testant les effets de la supplémentation en AGPI n-3 sur la prévention de la démence selon leurs critères (double aveugle contre placebo, durée minimale de 6 mois, sujets de 60 ans ou plus, indemnes de démence à l'inclusion). Depuis, plusieurs études ont été publiées.

L'étude OPAL (The Older People and n-3 Long-chain polyunsaturated fatty acids) est une étude en double aveugle contre placebo menée chez des sujets âgés de 70 à 79 ans indemnes de troubles cognitifs, recevant quotidiennement un placebo ou un apport d'AGPI n-3 (0,5 g de DHA et 0,2 g d'EPA) pendant un suivi de 2 ans, les critères étudiés étant les performances cognitives mesurées par la California Verbal Learning Test et la fonction rétinienne (Dangour et al., 2006). L'analyse des résultats ne fait ressortir aucune modification des fonctions cognitives au terme du suivi, tant dans le groupe intervention que dans le groupe témoin (Dangour et al., 2010).

L'étude MEMO (Mental health in Elderly Maintained with Omega) est une étude en double aveugle contre placebo destinée à analyser l'effet d'une supplémentation en AGPI-LC n-3 sur le déclin cognitif et les signes précoces de dépression chez des sujets âgés de

plus de 65 ans, dont le MMS est > 21 , et qui n'ont pas d'élément dépressif (van de Rest et al., 2008). Les sujets ont été répartis en 3 groupes recevant soit de l'EPA-DHA, 400 ou 1800 mg.j⁻¹, soit du placebo. Après un suivi de 26 semaines, il n'est pas observé d'effet sur le bien-être psychique évalué par les questionnaires de dépression et d'anxiété (CES-D, MADRS, version à 15 items de la GDS, échelle HADS-A, version courte de la POMS).

L'étude taïwanaise « The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double blind placebo-controlled study » (Chiu et al., 2008) a cherché à apprécier les effets d'un traitement par des huiles de poisson (1080 mg.j⁻¹ d'EPA et 720 mg.j⁻¹ de DHA) pendant 24 semaines sur les fonctions cognitives (éléments cognitifs de l'ADA-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale) et l'impression clinique générale (Clinician's Interview-Based Impression of Change Scale (CIBIC-plus) chez 46 patients âgés de 55 à 90 ans ayant des troubles cognitifs. Les critères secondaires sont l'évolution du MMS, de 17 items de l'échelle de dépression de Hamilton et la survenue d'effets indésirables. Les résultats des seuls 35 dossiers des sujets ayant eu un examen après le traitement ont été rapportés : ils montrent une amélioration (-0,35) sur l'échelle CIBIC-Plus dans le groupe traité mais pas de modification de l'échelle ADAS-cog. Aucune conclusion ne peut cependant être tirée de cette petite étude.

Plusieurs études d'intervention en double aveugle sont actuellement en cours et/ou n'ont pas fait l'objet de publication.

L'étude « DHA (docosahexaenoic acid), an omega 3 fatty acid, in slowing the progression of Alzheimer's disease »², actuellement en cours, a inclus 400 sujets de plus de 50 ans ayant une MA au stade léger à modéré répartis en 2 groupes, 60 % recevant 950 mg.j⁻¹ de DHA pendant 18 mois et 40 % recevant un placebo. Le critère de jugement principal est l'évolution du déclin cognitif et fonctionnel mesuré sur 2 échelles (ADA-Cog et CDR-SOB) tous les 6 mois pendant 18 mois.

L'étude israélienne « The efficacy of phosphatidylserine-omega3 in elderly with age associated memory impairment »³ étudie chez 157 sujets âgés de 50 à 90 ans atteints de troubles mnésiques sans démence (MMS ≥ 27) les effets d'un apport de phosphatidylsérine-omega3 pendant 15 semaines ;

Les critères principaux de jugement sont l'évolution de tests neuropsychologiques informatisés, du Trail making Test, du test d'apprentissage visuel de Rey (Rey Auditory-Verbal Learning Test (AVLT), du test de la figure de Rey Osterrieth et du CGI-C.

Etudes de supplémentation chez des sujets atteints de démence ou de MA

Dans une étude en aveugle contre placebo, l'administration d'un mélange dans une proportion de $\frac{1}{4}$ d'acide α -linoléique et d'acide linoléique pendant 4 semaines à des patients atteints de MA sévère (MMS moyen $7,8 \pm 3,8$) améliore la qualité de vie des patients et des aidants (Yehuda et al., 1996). Les critères de jugements sont cependant subjectifs et peu précis.

L'étude de Terano et collaborateurs (Terano et al., 1999) est une étude contrôlée de petite taille (étude pilote) menée en ambulatoire chez 20 sujets âgés atteints de démence vasculaire répartis en 2 groupes, dont 1 recevait une supplémentation en DHA (6 capsules de 0,72 g.j⁻¹ pendant 1 an). Les scores au MMS et au HDS-R (Hasewaga Dementia Rating Scale) se sont améliorés dans le groupe supplémenté dès le 3^{ème} mois alors qu'ils demeuraient inchangés ou s'abaissaient dans le groupe témoin. La supplémentation de patients atteints de MA par de l'EPA pendant 12 semaines ne modifie pas le déclin cognitif, hormis une faible amélioration d'un score visuel (Boston et al., 2004).

² <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00440050?term=fish+oil+dementia&rank=3>

³ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00437983?term=omega+dementia&rank=4>

L'étude OmegaAD (Freund-Levi et al., 2006) ne montre pas de bénéfice d'une supplémentation en AGPI-LC n-3 chez des patients atteints de MA. Elle a concerné 204 patients âgés de 74 ± 9 ans, ayant un MMS supérieur ou égal à 15 et qui ont été randomisés en 2 groupes, un groupe placebo et un groupe recevant une supplémentation par 1,7 g de DHA et 0,6 g d'EPA par jour pendant 6 mois, les 2 groupes recevant ensuite cette supplémentation pendant 6 mois complémentaires. Les 2 groupes sont restés identiques à 6 mois mais il était noté un déclin moins net du MMS dans un petit sous-groupe (32 patients) de la cohorte traitée dont le MMS initial était > 27 . Une interruption similaire du déclin était également observée entre les 6^{ème} et 12^{ème} mois dans ce sous-groupe ayant reçu initialement du placebo. Une analyse complémentaire ne retrouve pas de modification des troubles neuropsychiatriques, des activités de la vie quotidienne ou de la charge de l'aidant dans l'ensemble du groupe traité, mais un effet positif dans le domaine de l'agitation chez les porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ et des éléments de dépression sur l'échelle MADRS chez les non porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ (Freund-Levi et al., 2008).

Conclusion

On ne dispose actuellement que de peu d'études d'intervention de durée supérieure à quelques semaines permettant d'analyser les effets d'une supplémentation en AGPI n-3 LC sur la survenue de troubles cognitifs. Une étude de supplémentation montre une réduction discrète du déclin cognitif dans un petit groupe de sujets atteints de maladie d'Alzheimer à un stade très modéré. Des études sont en cours pour apprécier les effets d'une supplémentation en AGPI n-3 sur la prévention des troubles cognitifs et le traitement de la maladie d'Alzheimer, mais elles ne sont pas forcément très pertinentes.

4.3. Acides gras et santé mentale

Depuis les hypothèses de Feldberg et Horrobin sur le rôle des phospholipides, des AG essentiels et des prostaglandines dans la schizophrénie (Feldberg, 1976; Horrobin, 1977) et les premiers essais de traitement de patients psychiatriques par de l'huile de lin (Rudin, 1981), le rôle des AG dans les maladies mentales a fait l'objet de nombreuses recherches, focalisées dès le départ sur les AG essentiels et notamment les AGPI n-3. Initialement fondé sur la teneur du tissu cérébral en AGPI n-3 et les altérations constatées des profils d'AGPI sanguins chez les patients psychiatriques, le rationnel de ces recherches s'est, au cours du temps, nourri des connaissances sur le rôle de ces AG dans le développement cérébral, l'activité des cellules nerveuses et le fonctionnement du système nerveux central - notamment sur l'influence du statut en AGPI n-3 sur la transmission monoaminergique, rôle que de plus en plus de travaux expérimentaux tendaient à établir in vitro, chez l'animal et chez l'homme. Les recherches ont d'abord porté sur des observations de biologie clinique (profils d'AG du plasma ou des érythrocytes de patients), puis se sont prolongées par des études d'intervention pour tester les effets d'une adjonction d'AG essentiels, notamment d'AGPI n-3 à longue chaîne, au traitement de différents types de patients. Parallèlement, depuis moins de dix ans, des études épidémiologiques en populations ont été réalisées, en vue de rechercher des associations entre la consommation de poisson ou d'AGPI n-3, ou la concentration des AGPI dans le sang, et la fréquence de troubles psychiatriques, principalement de dépression ou de symptômes dépressifs, dans l'hypothèse d'un effet préventif des AGPI n-3 sur la survenue de ces troubles.

La présente synthèse traitera principalement des relations entre les AGPI n-3 et la dépression, en raison de sa prévalence importante et de son impact considérable en santé publique. Seront également considérés les essais cliniques contrôlés concernant d'autres maladies psychiatriques : maladie bipolaire, schizophrénie, troubles psychiatriques de l'enfant (déficit d'attention-hyperactivité, autisme) et également la résistance au stress et à l'agressivité de sujets sains.

4.3.1. AGPI n-3 et dépression

La dépression est une entité pathologique très hétérogène, pouvant varier largement en gravité : depuis les formes les plus légères (dépression mineure, symptômes dépressifs), ne présentant pas de rupture par rapport aux variations normales de l'humeur, jusqu'aux formes les plus graves (mélancolie), qui mettent souvent en jeu la vie du patient et nécessitent l'hospitalisation d'urgence. De nature essentiellement épisodique (sauf la dysthymie, trouble chronique de l'humeur), la dépression possède une tendance marquée à la récurrence : plus des trois quarts des patients ayant présenté un épisode dépressif en auront au moins un autre au cours de leur vie, la tendance à la récurrence augmentant avec le nombre d'épisodes. La dépression est une pathologie fréquente : la prévalence sur la vie de la dépression caractérisée (« major depressive disorder ») est estimée entre 10 et 20 % en Europe et en Amérique du Nord, environ deux fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes. En France, une étude récente trouve une prévalence sur la vie de 21 %, 15 % chez les hommes et 27 % chez les femmes (Lépine et al., 2005). A cause de sa prévalence élevée, la dépression a un impact socio-économique majeur. Selon l'OMS, la dépression était la quatrième cause d'incapacité dans le monde en 2000, et sera probablement la deuxième en 2020 (Ustun et al., 2004). De plus, la dépression accroît la mortalité, pas seulement par suicide (Cuijpers et Smit, 2002), et elle est un facteur de risque indépendant pour des maladies chroniques, comme les maladies cardiovasculaires (Van der Kooy et al.,

2007) et la maladie d'Alzheimer (Ownby et al., 2006). La dépression est donc un problème majeur de santé publique et la recherche de facteurs de prévention est un enjeu important.

a) Biomarqueurs sanguins et tissulaires, dépression et suicide : études d'observation en clinique

Une diminution du pourcentage d'AGPI n-3, notamment d'AGPI n-3 à longue chaîne (AGPI n-3 LC) a souvent été observée dans les lipides du plasma ou des érythrocytes de patients déprimés par rapport à des sujets témoins (Adams et al., 1996; Edwards et al., 1998; Frasure-Smith et al., 2004; Maes et al., 1996; Maes et al., 1999; Peet et al., 1998). Selon les cas, on a observé une moindre concentration d'EPA (Adams et al., 1996), de DHA (Frasure-Smith et al., 2004), ou de plusieurs AGPI n-3, y compris l'acide α -linoléique (Edwards et al., 1998; Maes et al., 1996; Maes et al., 1999; Peet et al., 1998) dans différentes fractions de lipides sanguins. Dans tous les cas, cette diminution était spécifique de la série n-3 : les AGPI n-6 comme l'acide linoléique, l'acide arachidonique ou le 22:5 n-6, n'étaient pas diminués. Dans plusieurs études, les concentrations sanguines en AGPI n-3 étaient négativement corrélées à l'intensité des symptômes dépressifs (Adams et al., 1996; Edwards et al., 1998; Maes et al., 1996), ce qui suggère que la diminution observée est directement liée à l'état dépressif, et peut-être sa conséquence. Cependant, dans une étude où des prélèvements successifs ont été réalisés chez des patients traités, il n'a pas été observé d'augmentation des concentrations sanguines d'AGPI n-3 concomitante de l'amélioration des patients au cours du temps (Maes et al., 1999). Le suicide –ou la tentative de suicide– est, dans la plupart des cas, la conséquence d'un état dépressif. Une étude cas-témoins en Chine a comparé les concentrations d'EPA et de DHA dans les phospholipides du plasma de patients admis aux services d'urgences des hôpitaux suite à une tentative de suicide (cas) ou à un accident de la circulation (témoins). Les sujets dans le quartile le plus élevé d'EPA ou de DHA avaient un risque de tentative de suicide plus faible par rapport aux sujets dans le premier quartile : OR 0,12 [0,04-0,6] pour l'EPA, 0,21 [0,07-0,60] pour le DHA (Huan et al., 2004). Enfin, une étude récente a trouvé une diminution de la concentration de DHA dans les lipides du cortex orbitofrontal post-mortem de patients déprimés par rapport à des témoins non déprimés, alors que les concentrations des autres AG (AGS, AGMI et AGPI n-6) n'étaient pas différentes dans les deux groupes (McNamara et al., 2006). Ces observations soulèvent les questions : y a-t-il une relation causale entre la faible teneur sanguine en AGPI n-3 observée et la dépression ? Et si oui, dans quel sens ?

L'état dépressif est susceptible d'entraîner une diminution des concentrations sanguines (voire tissulaires) en AGPI à travers deux mécanismes : 1) la dépression est généralement accompagnée d'un état inflammatoire, qui engendre un stress oxydant systémique (augmentation des marqueurs de la lipoperoxydation, diminution de la vitamine E et du zinc circulants) (Bilici et al., 2001, Maes et al., 1999, Maes et al., 2000b) susceptible de provoquer une diminution des AGPI circulants ; 2) la dépression s'accompagne très souvent d'une diminution de l'appétit, qui peut abaisser les apports en AGPI et par suite leurs concentrations sanguines. Ces hypothèses pourraient notamment rendre compte de l'observation que la diminution est parfois liée à l'intensité des symptômes dépressifs, mais aucune n'explique le fait que la baisse constatée affecte sélectivement les AGPI n-3.

L'hypothèse alternative est qu'un statut bas en AGPI n-3, dû notamment à des apports bas, peut être un facteur de risque pour la dépression. Dans une petite étude prospective aux Etats-Unis, on a mis en relation les concentrations en AGPI des phospholipides du plasma de 33 patients hospitalisés pour dépression avec la fréquence des tentatives de suicide au cours des deux ans suivant leur sortie de l'hôpital : le risque de tentative de suicide était beaucoup moindre chez les sujets ayant au départ un statut en DHA plus élevé (RR 0,29, P =0,002) ; cette association prédictive n'existait pas pour l'EPA et l'acide arachidonique (Sublette et al., 2006). L'hypothèse d'un effet protecteur des AGPI n-3 vis-à-vis de la dépression a été explorée dans des études présentées ci-après.

b) Consommation de poisson ou d'AGPI n-3 et dépression : études épidémiologiques d'observation

Le poisson étant, dans tous les pays du monde, la principale source d'AGPI n-3 à longue chaîne, des études épidémiologiques assez nombreuses ont examiné la relation entre la consommation de poisson et la fréquence de la dépression. Une étude écologique transnationale (comparaisons entre pays) a montré une forte relation inverse entre la consommation de poisson calculée d'après les données économiques de la FAO et la prévalence de la dépression majeure, les pays asiatiques (Japon, Corée, Taiwan) ayant à la fois une consommation de poisson élevée et une faible prévalence de la dépression (Hibbeln, 1998). La même relation existe pour la dépression du post-partum, dont la prévalence est plus faible dans les pays où la consommation de poisson est élevée, et où les teneurs des laits maternels en DHA sont les plus élevées (Hibbeln, 2002). Ici encore, les pays asiatiques sont les pays avec les consommations de poisson élevées et les prévalences de dépression post-partum basses, mais la relation demeure si on enlève les pays asiatiques. Ce type d'étude est évocateur, mais ne peut s'affranchir de nombreux facteurs de confusion possibles, notamment les différences génétiques, économiques ou socio-culturelles entre les populations de différents pays, ou par une évolution parallèle de plusieurs facteurs au cours du temps.

L'association inverse entre la consommation de poisson et la fréquence de dépression ou de symptômes dépressifs a été trouvée dans plusieurs études transversales, sur des échantillons de populations provenant de divers pays : Finlande (Tanskanen et al., 2001b ; Tanskanen et al., 2001a ; Timonen et al., 2004), Nouvelle-Zélande (Silvers et Scott, 2002), France (Appleton et al., 2007, Barberger-Gateau et al., 2005), Irlande du Nord (Appleton et al., 2007), soit dans la plupart des études transversales où cette association a été recherchée (**Tableau 3**). La même association a été trouvée pour les consommateurs réguliers d'huile de foie de morue en Norvège (Raeder et al., 2006), et pour les plus grands consommateurs d'AGPI n-3 à longue chaîne aux Pays-Bas (Kamphuis et al., 2006), mais pas au Royaume-Uni (Appleton et al., 2006). Dans plusieurs de ces études, l'association avec un moindre risque de symptômes dépressifs était constatée pour une consommation modérée de poisson (une fois par semaine vs. moins d'une fois par semaine) (Barberger-Gateau et al., 2005 ; Silvers et Scott, 2002 ; Tanskanen et al., 2001b ; Timonen et al., 2004) ou d'AGPI n-3 à longue chaîne ($>156 \text{ mg.j}^{-1}$ vs. $<59 \text{ mg.j}^{-1}$) (Kamphuis et al., 2006). Dans une de ces études, ont été déterminés à la fois les symptômes dépressifs actuels et les antécédents de dépression (Timonen et al., 2004) (les autres études n'ont mesuré que les symptômes actuels). Chez les femmes, la consommation de poisson était inversement associée au risque de dépression actuelle (OR 0,71 [0,55-0,91]) et plus fortement encore au risque de dépression actuelle et passée (OR 0,42 [0,24-0,71]). Dans une étude japonaise sur des patients chez qui un cancer du poumon avait été récemment diagnostiqué, une consommation élevée d'acide α -linoléique était inversement associée à un risque de symptômes dépressifs (OR 0,50 [0,31-0,71], P de tendance linéaire 0,004), alors qu'il n'y avait pas d'association avec la consommation de poisson ou d'AGPI n-3 à longue chaîne (environ 1 g.j^{-1}) (Suzuki et al., 2004).

Peu d'études prospectives ont été réalisées (**Tableau 3**). Dans une grande cohorte japonaise ayant recherché les facteurs influant sur la mortalité, la consommation fréquente de poisson (tous les jours vs. moins souvent) était associée à une diminution du risque de décès par suicide (Hirayama 1990). Dans une cohorte finlandaise d'intervention sur des hommes fumeurs (la cohorte ATBC), on n'a pas observé d'association entre la consommation d'AGPI n-3 (d'origine végétale ou du poisson) mesurée au départ et le risque de survenue d'épisodes dépressifs et le risque d'hospitalisation pour dépression. Au contraire, la consommation de poisson était légèrement associée au risque de dépression (RR 1,06 [1,00-1,12] pour le tertile le plus élevé vs. le plus bas, p de tendance linéaire 0,04)

(Hakkarainen et al., 2004). Dans cette cohorte, la consommation moyenne de poisson était environ 40 g.j^{-1} , celle d'AGPI n-3 du poisson $0,47 \text{ g.j}^{-1}$. Une étude japonaise sur des femmes enceintes n'a pas trouvé d'association entre la consommation de poisson, d'AGPI n-3 totaux, d'EPA et de DHA mesurée pendant la grossesse et la fréquence de dépression postpartum (Miyake et al., 2006). Dans cette étude, la consommation de poisson, d'acide α -linoléique et d'AGPI n-3 à longue chaîne était respectivement de 48, 1,7 et $0,6 \text{ g.j}^{-1}$ en moyenne. Dans une cohorte espagnole (étude SUN) où on a recherché l'association entre la consommation de poisson ou d'AGPI n-3 à longue chaîne et l'incidence d'épisodes dépressifs ou anxieux pendant le suivi, une diminution de la fréquence des épisodes est constatée pour les quintiles intermédiaires de consommation de poisson et d'AGPI n-3 à longue chaîne (soit pour des apports d'environ $60\text{-}120 \text{ g.j}^{-1}$ et $0,6\text{-}1,2 \text{ g.j}^{-1}$, respectivement), mais pas pour le quintile supérieur (Sanchez-Villegas et al., 2007). Dans cette population, la consommation de poisson et d'AGPI n-3 à longue chaîne était élevée : 83 g.j^{-1} et $0,87 \text{ g.j}^{-1}$ en moyenne, et 36 g.j^{-1} et $0,39 \text{ g.j}^{-1}$ pour le quintile le plus bas. Une étude cas-témoins, nichée dans une cohorte d'intervention en France, a recherché la relation entre la consommation de poisson et d'AGPI à longue chaîne mesurée en début de suivi et la survenue d'épisode dépressifs au cours des 8 ans de suivi (Astorg et al., 2008). La fréquence de survenue d'au moins un épisode dépressif était significativement diminuée chez les consommateurs de poisson gras (OR 0,70 [0,53-0,92]) ou de plus de 0,10 % de l'énergie sous forme d'AGPI n-3 à longue chaîne (OR 0,73 [0,55-0,97]). La force de l'association dépendrait du nombre d'épisodes au cours du suivi : non significative pour un épisode unique, elle était d'autant plus marquée que les épisodes étaient récurrents : ainsi, l'odds ratio pour les consommateurs de plus de 0,10 % de l'énergie sous forme d'AGPI n-3 à longue chaîne était 0,62 [0,41-0,92] pour au moins deux épisodes, et 0,38 [0,21-0,67] pour trois épisodes ou plus.

Dans l'hypothèse d'un effet protecteur des AGPI n-3 à longue chaîne, les résultats non homogènes des trois études prospectives réalisées en population générale (Astorg et al., 2008, Hakkarainen et al., 2004, Sanchez-Villegas et al., 2007) peuvent s'expliquer par les caractéristiques différentes des populations étudiées. La population espagnole est une des plus grandes consommatrices de poisson en Europe : dans l'échantillon de l'étude SUN (Sanchez-Villegas et al., 2007), le quintile le plus bas de consommation de poisson (36 g.j^{-1} , soit environ deux fois par semaine) est proche de la moyenne française (Astorg et al., 2008, Barberger-Gateau et al., 2005) et correspond aux consommations élevées d'autres pays (Appleton et al., 2007, Kamphuis et al., 2006, Silvers et Scott 2002, Tanskanen et al., 2001b, Tanskanen et al., 2001a, Timonen et al., 2004), pour lesquelles une association inverse a été mise en évidence. Les niveaux de consommation de poisson et d'AGPI n-3 à longue chaîne seraient trop élevés en Espagne pour qu'une association avec la dépression puisse être démontrée. La même remarque peut être faite pour les études japonaises (Miyake et al., 2006, Suzuki et al., 2004). Enfin, la cohorte finlandaise (étude ATBC) était constituée uniquement d'hommes fumeurs (Hakkarainen et al., 2004), or l'association protectrice pourrait être limitée aux non fumeurs (Astorg et al., 2008). Ces données illustrent l'importance de la prise en compte du statut nutritionnel initial dans l'interprétation des études.

Tableau 3. Consommation de poisson, d'AGPI n-3 et dépression : études en population.

Pays, période	Type d'étude	Effectifs cas/témoins ou cas (cohorte)	Durée de suivi, années	Age	Consom. de poisson ou d'AGPI n-3 (contraste pour OR ou RR), ou biomarqueur sanguin ou tissulaire	Méthode, endpoint	Odds ratio (OR) ou risque relatif (RR) (I.C. 95 %), ou principal résultat	p tendance ou différence	Référence
Japon, 1965-82	Cohorte	870 (265,118) H & F	17	≥ 40 à l'inclusion	Consom. de poisson tous les jours vs. < tous les jours	Suicide (registre de mortalité)	0,81 (0,72-0,91)	n.d.	Hirayama, 1990
Finlande, 1992	Transversale	896 (3,403) H & F	-	25-64	Consom. de poisson 1 fois/sem. vs. < 1 fois/sem.	Symptômes dépressifs (BDI)	0,76 (0,64-0,91) F : 0,71 (0,56-0,90) n.s. chez les H	< 0,01	Tanskanen et al., 2001 a
Finlande, 1999	Transversale	n.d. (1,767) H & F	-	25-64	Consom. de poisson 2 fois/sem. vs. < 2 fois/sem.	Symptômes dépressifs (BDI)	0,63 (0,43-0,94)	0,02	Tanskanen et al., 2001 b
Nouvelle Zélande, 1996-97	Transversale	(4,644) H & F	-	≥ 15	Consom. de poisson vs. pas de consom. de poisson	Santé mentale (SF-36)	score de santé mentale plus élevé chez les consommateurs de poisson	< 0,01	Silvers & Scott, 2002
Japon	Transversale	436 (771) H & F, atteints de cancer du poumon	-	Moy. 64	Consom. de EPA & DHA (4 th vs. 1 st quartile)	Symptômes dépressifs (HADS-D)	18:3 n-3 : 0,50 (0,31-0,71) ; pas d'association avec EPA ou DHA	0,004	Suzuki et al., 2004
Australie, 1994-97	Transversale	97(755) F	-	23-97	Consommation d'AGPI -LC	Dépression passée & actuelle (autoquestionnaire)	pas de différence de consom. d'AGPI -LC entre déprimés et non-déprimés	-	Jacka et al. 2004
Finlande, 1985-94 ATBC study	Cohorte	8,612 (27,111) H tous fumeurs	9	50-69	Consom. de poisson et d'AGPI n-3 d'origine animale ou végétale (3 rd vs. 1 st tertile)	Episodes dépressifs autodéclarés au cours du suivi ; hospitalisations pour dépression	Cons. de poisson : 1,06 (1,00-1,12) ; pas d'association avec AGPI n-3 pas d'association avec consommation de poisson ou d'AGPI n-3	0,04	Hakkarainen et al., 2004
Finlande, 1997	Transversale (dans une cohorte)	107 à 483 (8,463) H & F	-	31	Consom. de poisson 1 fois/sem. vs. < 1 fois/sem.	Symptômes dépressifs (HADS-D) & diagnostic de dépression passée (vie entière)	F : dépression vie entière (0,62-1,11) ; dépression actuelle 0,71 (0,55-0,91) ; dépression vie entière + actuelle 0,42 (0,24-0,71) ; H : pas d'association	n.d.	Timonen et al., 2004

Pays, période	Type d'étude	Effectifs cas/témoins ou cas (cohorte)	Durée de suivi, années	Age	Consom. de poisson ou d'AGPI n-3 (contraste pour OR ou RR), ou biomarqueur sanguin ou tissulaire	Méthode, endpoint	Odds ratio (OR) ou risque relatif (RR) (I.C. 95 %), ou principal résultat	p tendance ou différence	Référence
France, 1999-2000 Etude des Trois Cités	Transversale	(9280)	-	≥ 65	Consom. de poisson > 1 fois/sem. vs. < 1 fois/sem.	Symptômes dépressifs (CES-D)	Poisson 1 fois/sem. : 0,67 (0,56-0,81) Poisson >1 fois/sem. : 0,63 (0,52-0,75)	< 0.001	Barberger-Gateau et al., 2005
Australie, 1996-98	Transversale (dans une cohorte)	(601)	-	≥ 80	Consom. de poisson ≥ 1 fois/sem. vs. < 1 fois/sem.	Symptômes dépressifs (GDS-15)	poisson ≥ 1 fois/sem. : 1,48 (0,75-2,83)	n.s.	Almeida et al., 2006
Norvège, Hordaland Health Study, 1996-99	Transversale	(795) 21835 (dép.) 2484 (21835) (anx.)	-	40-49 & 70-74	huile de foie de morue 1 fois/j vs. < 1 fois/j	Symptômes dépressifs & anxieux (HADS-D & HADS-A)	h. de foie de morue 1 fois/j : dépression : OR 0,71 (0,52-0,97) anxiété : OR 1,14 (0,98-1,32)	0,032 n.s.	Raeder et al., 2006
Japon	Cohorte	865 enceintes	F Env. 1 an	Moy 30	Consom. de poisson 73 vs. 23 g.j ⁻¹ ; DHA 0,50 vs. 0,16 g.j ⁻¹ ; EPA 0,32 vs. 0,08 g.j ⁻¹	Dépression post-partum (EPDS)	Pas d'association du risque de dépression post-partum avec la cons. de poisson, d'EPA, de DHA ou d'AGPI n-3	n.s.	Miyake et al., 2006
Pays-Bas, Zutphen Elderly Study	Transversale (dans une cohorte)	(72) 332 H	-	70-90	Consommation d'AGPI n-3 LC (EPA + DHA), 3 ^{ème} tertile (>156 mg.j ⁻¹) vs. 1 ^{er} tertile (< 59 mg.j ⁻¹)	Symptômes dépressifs (Zung)	Dépression : OR 0,46 (0,22-0,95) Mortalité CV : OR 0,88 (0,51-1,50) moy de cons. du 3 ^{ème} tertile d'AGPI n-3 LC : 400 mg.j ⁻¹	< 0,05	Kamphuis MH et al., 2006
Grande-Bretagne	Transversale	2982, H & F	-	Tous âges	Consommation d'AGPI n-3 LC (poisson & suppl ^{nts})	Symptômes dépressifs (DASS-21)	Pas de corrélation de la cons. d'AGPI n-3 LC avec dépression		Appleton et al., 2006
Irlande & France, cohorte PRIME, 1991-94	Transversale (dans une cohorte)	H, Irlande du nord 2747, France 7855	-	50-59	Consommation de poisson (FFQ)	Symptômes dépressifs (Welsh Pure Depression subscale)	Dans les 2 éch ^{ons} , le score est lié négativement à la cons. de poisson (reg. linéaire, p<0.05), mais aussi d'autres var. alim. : fruits, légumes, fromages	< 0,05	Appleton et al., 2007

Pays, période	Type d'étude	Effectifs cas/témoins ou cas (cohorte)	Durée de suivi, années	Age	Consom. de poisson ou d'AGPI n-3 (contraste pour OR ou RR), ou biomarqueur sanguin ou tissulaire	Méthode, endpoint	Odds ratio (OR) ou risque relatif (RR) (I.C. 95 %), ou principal résultat	p tendance ou différence	Référence
Espagne, cohorte SUN, 1999-2006	Cohorte	173 cas dépression ou 335 cas anxiété (7903) H & F	2 ans	18-101	Consom. de poisson et d'AGPI n-3 LC, quintiles poisson 162 g.j ⁻¹ vs. 36 g.j ⁻¹ AGPI n-3 LC 1,89 g.j ⁻¹ vs, 0,39 g.j ⁻¹ (médianes)	Incidence d'épisodes dépressifs ou anxieux pendant le suivi (prise de médicaments ou diagnostic médical)	OR poisson 1,08 (0,51-2,31) OR AGPI n-3 LC : 2 ^{ème} quintile : 0,72 (0,52-0,99) 3 ^{ème} quintile : 0,79 (0,58-1,08) 4 ^{ème} quintile : 0,65 (0,47-0,90) 5 ^{ème} quintile : 1,04 (0,78-1,40)	< 0,05 < 0,05	Sanchez-Villegas et al., 2007
France, cohorte SUVIMAX, 1994-2002	Cas-témoins (dans une cohorte)	664 cas (≥1 épisode dépressif) 3074 témoins H & F	8 ans	35-60 au départ	Consom. de poisson et d'AGPI n-3 LC, tertiles ; poisson 88 g.j ⁻¹ vs. 15 g.j ⁻¹ (H) ; consom. de poisson gras oui/non ; AGPI n-3 LC ≤ ou > 0,10 % de l'énergie	Incidence d'épisodes dépressifs pendant le suivi (prise de médicaments) : 1 épisode ou > 1 épisode (dépression récidivante)	Dépression récidivante (> 1 épisode) : Cons. de poisson gras ou de > 0,10 % de l'énergie ss forme d'AGPI n-3 LC : OR 0,65 [0,44-0,97], 0,62 [0,41-0,92] ; Chez les H : 0,41 [0,19-0,88], 0,36 [0,17-0,77], n,s, chez les F, Interaction avec le tabac : non fumeurs 0,48 [0,31-0,74], fumeurs 3,63 [1,00-13,2]	<0,05 <0,02 p interaction <0,01	Astorg et al., 2008

c) Biomarqueurs et dépression : études d'observation en population

Des études transversales ou cas-témoins en population générale, la plupart de petite taille, ont recherché l'association entre les concentrations d'AGPI n-3 dans les fractions sanguines ou le tissu adipeux et la présence de symptômes dépressifs (**Tableau 4**). Dans la plupart des cas, on a constaté des concentrations moins élevées en au moins un AGPI n-3 à longue chaîne (EPA, DPA n-3, DHA) chez les sujets déprimés que chez les sujets non déprimés, ou une corrélation inverse entre la concentration d'un de ces AG et le score de dépression (Conklin et al., 2007b, Conklin et al., 2007a, Crowe et al., 2007, Kiecolt-Glaser et al., 2007, Mamalakis et al., 2002, Mamalakis et al., 2004a, Mamalakis et al., 2006b, Mamalakis et al., 2006c, Parker et al., 2006, Sarri et al., 2008, Tiemeier et al., 2003). D'autres études transversales n'ont pas montré ces différences ou ces corrélations (Browne et al., 2006, Kobayakawa et al., 2005, Mamalakis et al., 2008). Une étude chez des sujets âgés montre une corrélation inverse entre la teneur en acide α -linoléique du tissu adipeux et le score de symptômes dépressifs (Mamalakis et al., 2004b, Mamalakis et al., 2006a). Dans une étude transversale récente au sein d'une cohorte française de sujets âgés (l'échantillon bordelais de l'Etude des Trois Cités), le pourcentage d'EPA dans les AG du plasma est diminué chez les sujets présentant des symptômes dépressifs, alors que celui du DHA ou des autres AGPI est inchangé (par rapport aux sujets non déprimés) (Feart et al., 2008). L'association inverse entre la teneur plasmatique en EPA et les symptômes dépressifs est significative (OR 0,61 [0,39-0,96], P =0,03) même chez les patients qui prennent des antidépresseurs (Feart et al., 2008).

Dans ces études transversales ou cas-témoins, la présence d'une association ne prouve pas l'existence d'une relation causale, pour les raisons indiquées précédemment. De plus, la consommation de poisson est elle-même souvent associée à un certain mode de vie, et on ne peut exclure l'influence de facteurs de confusion, même si des ajustements sur de nombreux facteurs ont souvent été réalisés dans les études basées sur un questionnaire alimentaire. Cependant, les études transversales sur des échantillons de population crétoise utilisant les AGPI du tissu adipeux comme biomarqueurs suggèrent l'existence de ce lien de causalité (Mamalakis et al., 2002, Mamalakis et al., 2004a, Mamalakis et al., 2004b, Mamalakis et al., 2006b, Mamalakis et al., 2006c, Sarri et al., 2008) : en effet, les teneurs en AGPI du tissu adipeux reflètent les apports des années antérieures, et, en raison de leur turnover très lent, sont peu susceptibles d'être modifiés par l'état dépressif actuel. Deux petites études prospectives ont recherché les relations entre les concentrations en AGPI n-3 dans le plasma de femmes parturientes et la survenue ultérieure de dépression post-partum. L'une d'elle trouve que des teneurs en DHA basses sont prédictives d'un épisode dépressif (De Vriese et al., 2003), l'autre ne trouve pas d'association entre le score de dépression et les concentrations d'AGPI n-3 (Otto et al., 2003).

Tableau 4. AGPI n-3 du sang ou du tissu adipeux et dépression : études en population.

Pays, période	Type d'étude	Effectifs cas/témoins ou cas (cohorte)	Durée de suivi	Age	Biomarqueur sanguin ou tissulaire	Méthode, endpoint	Odds ratio (OR) ou risque relatif (RR) (I.C. 95 %), ou principal résultat	p tendance ou différence	Référence
Crète (Grèce), 1999	Transversale	22 (143) H & F	-	moy. 39	AG (%) du tissu adipeux	Symptômes dépressifs (Zung)	DHA ↓ chez les sujets modérément déprimés : 0,17 vs. 0,26 %	< 0,05	Mamalakis et al., 2002
Pays-Bas	Prospective	24 (112) F parturientes	8 mois	moy. 31	AG (%) des PL du plasma (naissance)	Dépression post-partum : score EPDS	Pas de corrélation entre % DHA et score EPDS	-	Otto et al., 2003
Pays-Bas	Prospective	10 (48) F parturientes	6-10 mois	-	AG (%) des PL et des EC du plasma (naissance)	Dépression postpartum (O/N)	Moins de DHA dans les PL (3,1 vs. 4,2 %) et les EC du plasma chez les F déprimées	0,006	De Vriese et al., 2003
Pays-Bas 1997-99	Cas-témoins nichée	264/461 parmi 3884 H & F	-	≥ 60	AG (%) des PL du plasma	Symptômes dépressifs (CES-D) & interview psychiatrique	Moins de 22:6 n-3 et plus de 20 :4 n-6 chez les sujets déprimés (DSM-IV)	0,05	Tiemeyer et al., 2003
Japon,	Cas-témoins	81/81/81 H & F, atteints de cancer du poumon	-	moy. 64	% EPA, DPA & DHA dans les PL du sérum	Symptômes dépressifs (HADS-D); 3 groupes : non déprimés, dép. mineure, dép. majeure	EPA, DPA & DHA ↑ chez dép. mineurs ; pas de différence entre dép. majeurs et non déprimés	0,004	Kobayakawa et al., 2004
Crète (Grèce), 2000	Transversale	25 (68) H	-	moy. 85	AG (%) du tissu adipeux	Symptômes dépressifs (GDS-15)	18:3 n-3 ↓ chez les sujets déprimés : 0,34 vs. 0,38 % ; DHA n.s.	< 0,02	Mamalakis et al., 2004
Crète (Grèce),	Transversale	90 H & F adolescents	-	13-18	AG (%) du tissu adipeux	Symptômes dépressifs (BDI & CES-D)	Corrélation avec score dépression (BDI): EPA - 0,21 ; DHA -0,03 ; reg. multiple : EPA significatif	0,05	Mamalakis et al., 2004b, 2006a
Australie,	Transversale	12 (100)	-	moy. 66	% EPA & DHA dans les PL du plasma	Diagnostic dépression CIDI ; symptômes dépressifs DMI-18	Pas de différence entre déprimés et non déprimés selon le CIDI ; corrélation entre DHA et DMI-18 : - 0,25	<0,05	Parker et al., 2006
Nouvelle-Zélande	Cas-témoins	41/39 F parturientes	-	n.d.	% EPA & DHA dans les PC du plasma (<6 mois postpartum)	Dépression post-partum (EPDS, BDI et interview CIDI)	Pas de relation du statut en EPA et DHA, ni de la consom. de poisson, avec la dépression p.p.	-	Browne et al., 2006

Pays, période	Type d'étude	Effectifs cas/témoins ou cas (cohorte)	Durée de suivi	Age	Biomarqueur sanguin ou tissulaire	Méthode, endpoint	Odds ratio (OR) ou risque relatif (RR) (I.C. 95 %), ou principal résultat	p tendance ou différence	Référence
Crète (Grèce),	Transversale	(130) H & F	-	22-58	AG (%) du tissu adipeux	Symptômes dépressifs (Zung)	Corrélation avec score dépression : EPA – 0,08 n.s. DPA - 0,20 (H -0,26, F -0,04) DHA - 0,19 (H -0,26, F -0,12)	<0,05 <0,05	Mamalakis et al., 2006b
Etats-Unis	Transversale	6 (43) H & F	-	40-86	AG (%) des PL du plasma	Symptômes dépressifs (CES-D)	Rapport n-6/n-3 des PL du plasma : non déprimés 13,5, déprimés 17,9	0,02	Kiecolt-Gaser et al., 2007
Etats-Unis, étude CARE-2,	Transversale	105 H & F, hypercholestérolémiques	-	35-70	AG (%) du sérum	Symptômes dépressifs (BDI), personnalité (NEO), impulsivité (BIS)	OR dépression (BDI) / 1 SD : EPA 0,51 (0,27-0,97) DHA 0,42 (0,21-0,84) EPA & DHA sont négativ ^{nt} corrélés avec le score de neuroticisme ; EPA, DHA & 18:3 n-3 sont négativ ^{nt} corrélés à l'impulsivité	<0,05 <0,05 <0,05	Conklin et al., 2007
Etats-Unis	Transversale	116 H & F	-	30-55	AG (%) des PL du sérum	Symptômes dépressifs (BDI), personnalité (NEO)	Score BDI corrélé avec 20:4 n-6 ; Score neuroticisme corrélé positiv ^{nt} avec 20:4 n-6, négativ ^{nt} avec EPA	0,005 < 0,01	Conklin et al., 2007b
Nouvelle-Zélande, 1996-97	Transversale	2416 H & F	-	> 15	AG (%) des PL du sérum	SF-36, mental component score (MCS)	MCS ↑ non signif ^{nt} avec EPA, ↑ signif ^{nt} avec EPA/20:4 n-6 ; pas d'association avec DHA	<0,05	Crowe FL et al., 2007
Crète (Grèce)	Transversale	381 H & F	-	18-60	AG (%) du tissu adipeux et des PL du sérum	Symptômes dépressifs (BDI, Zung)	Pas de corrélation des scores dépression avec les AGPI du sang ou du tissu adipeux		Mamalakis et al., 2008
Crète (Grèce)	Transversale	24 + 27 H & F (jeûneurs et témoins)	-	20-60	AG (%) du tissu adipeux	Symptômes dépressifs (BDI)	Corrélations avec score dépression dans le groupe jeûneurs : EPA -0,36 ns, DHA -0,46 ; pas de corrélations dans le groupe témoin	<0,05	Sarri et al., 2008

d) AGPI n-3 et dépression : études d'intervention

Un essai chez des femmes parturientes a été réalisé, suivant l'hypothèse que la baisse du statut en DHA, régulièrement observée en fin de grossesse et après l'accouchement, notamment chez les femmes allaitantes, pouvait augmenter le risque de dépression post-partum. Des femmes accouchées, prévoyant d'allaiter, ont reçu pendant 4 mois 200 mg.j⁻¹ de DHA ou un placebo. Le traitement a prévenu la diminution du DHA dans les lipides du plasma constatée dans le groupe placebo, mais n'a pas eu d'effet sur les scores de symptômes dépressifs ou la prévalence de dépression post-partum pendant et après la supplémentation (Llorente et al., 2003). Toutefois la puissance de cet essai était faible (10 cas de dépression). Il en est de même chez la femme enceinte (Su et al., 2008), alors que des mélanges d'AGPI n-3 moins riches en EPA n'ont pas eu d'effet sur la dépression périnatale (Freeman et al., 2008, Rees et al., 2008). Les autres études sont des essais cliniques réalisés avec la même méthode que les essais de médicaments antidépresseurs, chez des patients avec un diagnostic défini. Ces études sont résumées dans le **Tableau 5**. La plupart d'entre elles (11 sur 12) sont de petite taille (10 à 45 patients par groupe). Elles diffèrent entre elles, notamment, par la nature et la dose du produit testé : EPA, ou DHA, ou le plus souvent, mélange des deux en proportions variables. Globalement, les résultats sont hétérogènes, puisque six études ne montrent pas d'effet et six montrent un effet protecteur. Dans ces dernières figurent celles ayant testé l'EPA (Jazayeri et al., 2008, Nemets et al., 2002, Peet et Horrobin 2002b) ou un mélange contenant principalement de l'EPA (67 % ou plus) (Nemets et al., 2006, Su et al., 2003, Su et al., 2008), à des doses variant de 0,55 à 4,4 g.j⁻¹ d'EPA. Les essais négatifs ont testé le DHA (Marangell et al., 2003), ou des mélanges contenant principalement du DHA (67 % ou plus), à des doses de 1,6 à 2,4 g.j⁻¹ de DHA (Grenyer et al., 2007, Rees et al., 2008, Silvers et al., 2005), ou contenant de l'EPA et du DHA en quantités équivalentes (0,65-1g.j⁻¹ de chaque) (Freeman et al., 2008, Rogers et al., 2008). Les doses d'EPA qui se sont avérées efficaces varient de 0,55 à 4,4 g.j⁻¹, mais la seule étude qui a testé plusieurs doses montre un effet plus marqué pour la dose de 1 g.j⁻¹ que pour les doses plus élevées (2 et 4 g.j⁻¹). De plus, l'EPA aux doses de 0,6-1 g.j⁻¹ semble perdre son efficacité lorsqu'il est accompagné d'une quantité équivalente de DHA (Freeman et al., 2008, Rogers et al., 2008). D'autres essais contrôlés sont nécessaires pour confirmer et préciser les effets des AGPI n-3 sur la dépression : une douzaine est actuellement en cours (**Tableau 6**).

Tableau 5. AGPI n-3 et dépression : essais cliniques contrôlés.

Pays	Effectif	Age	Diagnostic des patients	Durée	Intervention	Endpoints	Résultats	Référence
Israël	20 3H & 17F	18- 75	Dépression caractérisée passée & actuelle, traitée mais résistante	4 sem	Ethyl-EPA 2 g.j ⁻¹ ou placebo en traitement adjuvant	Score dépression (HDRS) au départ et à 1-4 sem	Score dépression plus bas dans le gr. EPA que dans le gr. placebo après 2 sem ; score ↓ de 50 % après 4 sem d'EPA, pas de diminution dans le gr. placebo	Nemets B et al., 2002
Grande-Bretagne	70 11H & 59F	18- 70	Dépression caractérisée persistante malgré le traitement en cours	12 sem	Ethyl-EPA 1, 2 ou 4 g.j ⁻¹ , ou placebo en traitement adjuvant	Scores dépression (HDRS, MADRS, BDI) au départ et à 4, 8 & 12 sem	Score dépression plus bas dans le groupe 1 g.j ⁻¹ EPA que dans le groupe placebo à tous les temps ; pas ou peu d'effet de l'EPA aux doses de 2 g.j ⁻¹ et 4 g.j ⁻¹	Peet M et al., 2002
Taiwan	22 4H & 18F	18- 60	Dépression caractérisée, traitement en cours	8 sem	Huile de poisson, 4,4 g.j ⁻¹ EPA + 2,2 g.j ⁻¹ DHA ou placebo, en traitement adjuvant	Score dépression (HDRS) au départ et à 8 sem	Score dépression plus bas dans le groupe h. de poisson que dans le groupe placebo après 8 semaines	Su KP et al., 2003
Etats-Unis	35 H & F	18- 65	Dépression caractérisée, pas de traitement	6 sem	DHA 2 g.j ⁻¹ , ou placebo	Scores dépression (HDRS, MADRS) au départ et à 8 sem	Pas d'effet du DHA sur les scores de dépression	Marangell LB et al., 2003
Etats-Unis	89 F accouchées	18- 42	Femmes accouchées, prévoyant d'allaiter pendant au moins 4 mois	4 mois	DHA (huile d'algue) 200 mg.j ⁻¹ ou placebo	Score de dépression (BDI) à 0, 3 sem, 2 mois & 4 mois ; score de dépression postpartum (EPDS) à 18 mois	Aucun effet du DHA sur les scores de dépression à tous les temps	Llorente AM et al., 2003
Royaume-Uni, Etude DART2	452 H	37- 70	Hommes avec diagnostic d'angina pectoris, traités	6 mois	Conseils pour manger du poisson ou prendre des suppléments d'huile de poisson ou pas de conseils pour manger du poisson	Derogatis Stress Profile (incluant scores de dépression et d'anxiété) à 0 et à 6 mois	Consom. de poisson (≥1 fois/sem.) ou prise de suppléments : 78 % ds gr. intervention, 14 % ds gr. placebo. Pas d'effet de l'intervention sur scores dépression et anxiété	Ness AR et al., 2003
Nouvelle-Zélande	77 H & F	18- 65	Episode dépressif traité	12 sem	Huile de thon : 0,6 g.j ⁻¹ EPA + 2,4 g.j ⁻¹ DHA ou placebo (h. d'olive), en traitement adjuvant	Scores dépression (HDRS-SF, BDI) à 0 et à 2, 4, 8 et 12 sem	Pas de différence de scores dépression entre gr. h. de thon et gr. placebo à tous les temps ; EPA et DHA ↑ dans les érythrocytes du gr. h. de thon	Silvers KM et al., 2005

Pays	Effectif	Age	Diagnostic des patients	Durée	Intervention	Endpoints	Résultats	Référence
Israël	126 H	20-30	Etudiants souffrant d'anxiété	3 sem	180 mg 18:2 n-6 + 45 mg 18:3 n-3 ou placebo	Questionnaire à 0 et à 3 sem	Appétit, humeur, concentration, fatigue, sommeil s'améliorent dans le gr. traité, pas de changements dans le gr. placebo	Yehuda S et al., 2005
Israël	20 enfants	6-12	Enfants avec dépression caractérisée, non traités	16 sem	400 mg.j ⁻¹ EPA + 200 mg.j ⁻¹ DHA ou placebo (h. d'olive)	Score dépression (CDRS) au départ et à 2, 4, 8, 12 et 16 sem	Score ↓ dans le gr. traité / placebo après 8, 12 et 16 semaines p<0.03 ; ↓ de 50 % du score à 16 sem. : 7/10 traités, 0/10 placebo p=0.003	Nemets H et al., 2006
Australie	83 32H & 51F	18-75	Dépression caractérisée, traitée	16 sem	Huile de thon, 0,6 g.j ⁻¹ EPA + 2,2 g.j ⁻¹ DHA ou placebo (h. d'olive), en traitement adjuvant	Scores dépression (HDRS, BDI) au départ et à 3, 6, 9, 12 et 16 sem	Pas de différence de scores de dépression entre gr. h. de thon et gr. placebo à tous les temps ; EPA et DHA ↑ dans les érythrocytes du gr. h. de thon	Grenyer BF et al., 2007
Royaume-Uni	190 H & F (168 F)	18-70	Dépression légère à sévère, non traitée	12 sem	630 mg.j ⁻¹ EPA + 850 mg.j ⁻¹ DHA ou placebo (h. d'olive)	Scores dépression (DASS, BDI), anxiété, stress, et cognition à 0, 4 et 12 sem	Pas de différence de scores de dépression entre gr. traité et gr. placebo, malgré une bonne compliance (teneurs en EPA et DHA doublent dans le gr. traité à 12 sem.)	Rogers PJ et al., 2007
Iran	48 H & F	20-59	Dépression caractérisée, pas de traitement depuis 6 semaines	8 sem	Ethyl EPA 550 mg.j ⁻¹ ou fluoxétine 20 mg.j ⁻¹ ou EPA + fluoxétine	Score dépression (HDRS) à 0, 2, 4, 6 et 8 sem	EPA et fluoxétine ont le même effet (56 et 50 % des patients ont une ↓ de > 50 % du score à 8 sem.) ; EPA + fluoxétine est plus efficace (81 %), dès 4 sem.	Jayazeri S et al., 2008
Australie	26 F	>21	Dépression périnatale caractérisée, non traitée	6 sem	0,41 g.j ⁻¹ EPA + 1,64 g.j ⁻¹ DHA ou placebo (h. de sunola)	Scores dépression (HDRS, MADRS, EPDS) à 0, 1, 2, 3, 4, 5 et 6 sem	Pas de différence de scores de dépression entre gr. traité et gr. placebo	Rees AM et al., 2008
Etats-Unis	51 F	18-45	Dépression périnatale caractérisée, non traitée	8 sem	1,1 g.j ⁻¹ EPA + 0,8 g.j ⁻¹ DHA ou placebo (huile de maïs)	Scores dépression (HDRS, EPDS) et global (CGI) à 0 et 8 sem	Pas de différence de scores de dépression entre gr. traité et gr. placebo	Freeman MP et al., 2008
Taiwan	33 F	18-40	Dépression caractérisée pendant la grossesse, non traitée	8 sem	2,2 g.j ⁻¹ EPA + 1,2 g.j ⁻¹ DHA ou placebo (huile d'olive)	Scores dépression (HDRS, BDI, EPDS) à 0, 1, 2, 8 sem	Score HDRS plus bas à 6 et 8 sem dans le gr. traité ; taux de réponse (↓ de > 50 % du score) de 62 % (gr. traité) vs. 27 % (gr. placebo) à 8 sem.	Su KP et al., 2008

Tableau 6. AGPI n-3 et schizophrénie : essais cliniques contrôlés.

Pays	Effectif	Age	Diagnostic des patients	Durée	Intervention	Endpoints	Résultats	Référence
Grande-Bretagne	45 (30 H & 15 F)	moy. 43	Patients schizophrènes ambulatoires, symptomatiques, sous trait ^{nt} neuroleptique	3 mois	Huile riche en EPA, 2 g.j ⁻¹ EPA, ou huile riche en DHA, 2 g.j ⁻¹ DHA, ou placebo, en trait ^{nt} adjuvant	Scores du syndrome de schizophrénie (Positive et Negative Syndrome Score, PANSS) à 0 et 3 mois	Les patients recevant l'EPA s'améliorent plus que ceux recevant le placebo ; pas de réponse clinique du DHA	Peet et al., 2001
Inde	26	moy 35	Patients schizophrènes symptomatiques, non traités depuis ≥ 2 semaines	3 mois	Huile riche en EPA, 2 g.j ⁻¹ EPA ou placebo ; trait ^{nt} neuroleptique si nécessaire	Scores du syndrome de schizophrénie (Positive et Negative Syndrome Score, PANSS) à 0 et à 3 mois; mise sous neuroleptique	Les patients recevant l'EPA s'améliorent plus que ceux recevant le placebo, et ont été moins de temps sous neuroleptiques (p < 0,02)	Peet et al., 2001
Etats-Unis	87	18-65	Patients schizophrènes ou schizoaffectifs ambulatoires, symptomatiques, sous trait ^{nt} neuroleptique	16 sem	Ethyl-EPA, 3 g.j ⁻¹ EPA, ou placebo, en trait ^{nt} adjuvant	PANNS, score dépression (MADRS), impression clinique globale (CGI), cognition, au départ et à 1-16 sem	2 gr pas ≠ pour les scores de sympt schizophrénique, de dépression, de cognition, ou d'impression globale à tous les temps	Fenton et al., 2001
Grande-Bretagne	106 (70 H, 36 F)	18-70	Patients schizophrènes ambulatoires, symptomatiques, sous trait ^{nt} neuroleptique	12 sem	Ethyl-EPA, 1, 2 ou 4 g.j ⁻¹ EPA, ou placebo, en trait ^{nt} adjuvant	Scores du syndrome de schizophrénie (PANSS) au départ et à 12 sem	Global ^{nt} , pas de ≠ entre EPA et placebo; l'EPA à la dose de 2 g.j ⁻¹ (pas 1 ou 4 g.j ⁻¹) améliore les patients sous clozapine	Peet et al., 2002
Afrique du Sud	40	18-55	Patients schizophrènes, symptomatiques, sous trait ^{nt} neuroleptique	12 sem	Ethyl-EPA, 3 g.j ⁻¹ EPA, ou placebo, en trait ^{nt} adjuvant	Scores du syndrome de schizophrénie (PANSS) au départ et à 3-12 sem	scores de schizophrénie (PANNS) et de dyskinésie meilleurs chez patients sous EPA que placebo à 3 sem et +	Emsley et al., 2002
Afrique du Sud	77	18-60	Patients schizophrènes, sous trait ^{nt} neuroleptique, avec dyskinésie tardive	12 sem	Ethyl-EPA, 2 g.j ⁻¹ EPA, ou placebo, en trait ^{nt} adjuvant	Scores du syndrome de schizophrénie (PANSS) et de dyskinésie au départ et à 3-12 sem	Pas de différence entre EPA et placebo pour les scores de schizophrénie et de dyskinésie	Emsley et al., 2006
Norvège	94	18-39	Patients schizophrènes, hospitalisés pour un épisode aigu, sous trait ^{nt} neuroleptique	16 sem	Ethyl-EPA, 2g.j ⁻¹ EPA ou placebo et vit. E 360 mg.j ⁻¹ + vit. C 1g.j ⁻¹ ou placebo, en trait ^{nt} adjuvant	Scores du syndrome de schizophrénie (PANSS) au départ et à 3-12 sem	Pas de différence entre EPA et placebo, ni entre vitamine E + vitamine C et placebo, pour les scores de schizophrénie	Bentsen et al., 2006 (abstract)
Australie	69	15-29	Patients hospitalisés pour un 1 ^{er} épisode psychotique, sous trait ^{nt} neuroleptique	12 sem	Ethyl-EPA, 2 g.j ⁻¹ EPA, ou placebo, en trait ^{nt} adjuvant	Scores : schizophrénie, état général, effets secondaires (dyskinésies) à 0, 3, 12 sem	EPA accélère la réponse et améliore la tolérance au trait ^{nt} antipsychotique	Berger et al., 2007

e) Conclusion

Les études décrivent souvent une diminution des teneurs sanguines en AGPI-LC n-3 chez les patients déprimés, d'autant plus marquée que les symptômes sont intenses. Les études épidémiologiques en population générale, la plupart transversales ou cas-témoins, mettent en évidence une association entre la consommation de poisson ou d'AGPI-LC n-3 et une moindre prévalence de la dépression. Des études d'intervention ont montré un effet positif de l'EPA (ou de mélanges contenant principalement de l'EPA, apporté à des doses variant de 0,55 à 4,4 g.j⁻¹) chez différents groupes de sujets déprimés (adultes, femmes en période périnatale, enfants). Dans les mêmes conditions, le DHA n'a pas montré d'effet. D'autres essais cliniques sont en cours, notamment en vue de comparer les effets de l'EPA et du DHA, et de déterminer les doses efficaces. Il manque encore des études prospectives pour établir avec certitude un effet préventif des AGPI n-3 à longue chaîne sur la dépression en population générale. Cependant, les résultats disponibles des travaux cliniques et épidémiologiques sont cohérents, et permettent d'inférer l'intérêt d'un niveau suffisant en AGPI n-3 à longue chaîne et notamment en EPA pour la prévention de la dépression, chez les individus de tous âges. Cette conclusion est par ailleurs en accord avec l'implication des AGPI n-3 dans certains mécanismes du fonctionnement du système nerveux central, notamment la neurotransmission monoaminergique, phénomène central dans la physiopathologie de la dépression et dans les mécanismes d'action des antidépresseurs (Dunlop et Nemeroff 2007, Martinowich et Lu 2008, Nutt 2006, Sahay et Hen 2007, Schmidt et Duman 2007, Vaidya et al., 2007).

4.3.2. AGPI n-3 et autres troubles psychiatriques

Les données concernant les effets des AGPI n-3 sur la prévention des troubles psychiatriques sont peu abondantes. Les données de prévention secondaire, plus nombreuses, sont évoquées ici afin d'éclairer le sujet et de susciter de nouvelles recherches nutritionnelles.

a) AGPI n-3 et maladie bipolaire.

Dans la maladie bipolaire (trouble bipolaire I, psychose maniaco-dépressive), les sujets présentent une succession d'épisodes de dépression et de manie (élévation pathologique de l'humeur). Toujours grave, avec une importante composante génétique, sa prévalence est de l'ordre de 1 %. On définit aussi le trouble bipolaire II, moins grave, où les épisodes d'élévation de l'humeur sont atténués (hypomanie).

Chez les patients atteints de trouble bipolaire, on observe une diminution forte des AGPI n-3 des érythrocytes (acide α -linoléique, EPA, DHA) (Chiu et al., 2003, Ranjekar et al., 2003), mais aussi de l'acide arachidonique (Chiu et al., 2003). Ces diminutions sont observées dans le plasma de patients en épisode maniaque aigu (Chiu et al., 2003), et les teneurs plasmatiques en acide arachidonique et en EPA non estérifiés sont inversement corrélées à l'intensité des symptômes maniaques (Sublette et al., 2007), indiquant un turnover accru des AGPI, notamment de l'acide arachidonique, chez ces patients. Par ailleurs, des données nombreuses chez l'animal montrent l'effet inhibiteur des thymorégulateurs (lithium, carbamazépine, valproate), utilisés comme traitement à long terme des patients bipolaires, sur le turnover et le métabolisme de l'acide arachidonique (Lee et al., 2007). Ces médicaments agissent notamment en diminuant l'expression et/ou l'activité de la phospholipase A2 cytosolique calcium-dépendante (c-PLA2), spécifique de l'acide arachidonique, et de la cyclooxygénase-2 (COX-2), dans le cerveau. Les changements observés dans les AG sanguins des patients bipolaires semblent donc liés, au moins en partie, à leur état pathologique. Une étude écologique montre, comme pour la dépression (Hibbeln 1998), une forte relation inverse entre la prévalence des troubles bipolaires I et II et la consommation apparente de poisson dans divers pays (Noaghiul et Hibbeln 2003), ce qui suggère que les apports ou le statut en AGPI n-3 pourraient avoir un rôle dans l'apparition de la maladie bipolaire, comme pour la dépression avec laquelle les troubles bipolaires (notamment le trouble bipolaire II) partagent des caractéristiques cliniques et épidémiologiques.

Le premier essai clinique contrôlé testant les AGPI n-3 chez des sujets psychiatriques a été réalisé sur des sujets bipolaires (Stoll et al., 1999). Les patients recevant 6,2 g d'EPA + 3,4 g.j⁻¹ de DHA, en traitement adjuvant à un traitement normothymique ou comme seul traitement, sont restés plus longtemps sans rechute dépressive que ceux recevant un placebo (Stoll et al., 1999). Quelques autres essais contrôlés contre placebo ont été réalisés. Des patients bipolaires en phase dépressive ont été améliorés par 1 ou 2 g.j⁻¹ d'EPA en traitement adjuvant (Frangou et al., 2006), mais pas par 6 g.j⁻¹ (Keck et al., 2006). Un mélange d'EPA et de DHA (440 mg.j⁻¹ d'EPA + 220 mg.j⁻¹ de DHA), adjuvant au valproate, n'a pas eu plus d'effet qu'un placebo sur des patients en phase maniaque (Chiu et al., 2005). Plusieurs essais contrôlés sont en cours pour tester les effets des AGPI n-3 chez des enfants ou adolescents bipolaires.

La maladie bipolaire (trouble bipolaire I) s'accompagne d'altérations du métabolisme des lipides membranaires et du statut en AGPI. Les données sont beaucoup moins

disponibles que dans le cas de la dépression unipolaire. Cependant, deux études d'intervention suggèrent un rôle possible des AGPI n-3, notamment de l'EPA, dans le traitement des troubles bipolaires en phase dépressive et la prévention des récurrences. Le rôle des AGPI n-3 en prévention primaire n'est pas connu.

b) AGPI n-3 et schizophrénie.

La schizophrénie n'est pas une maladie rare, puisque sa prévalence est d'environ 1 % en moyenne, avec d'assez grandes variations entre pays (McGrath 2006).

Etudes d'observation basées sur des biomarqueurs

Le profil d'AG des érythrocytes de patients schizophrènes montre un faible niveau de l'ensemble des AGPI n-6 et n-3 par rapport à des témoins, notamment l'acide arachidonique, le DPA n-3 et le DHA (Glen et al., 1994, Khan et al., 2002, Yao et al., 1994). Ce faible niveau est spécifique des AG membranaires, on ne le retrouve pas dans les AG du plasma (Glen et al., 1994). Cet effet est plus marqué d'une part chez des patients lors d'un premier épisode psychotique que chez des patients chroniques traités, et d'autre part chez des patients avec des symptômes négatifs dominants (retrait, ralentissement, etc.) que chez ceux avec des symptômes positifs (délires, hallucinations) (Glen et al., 1994, Khan et al., 2002, Yao et al., 1994). Ces modifications s'accompagnent de variations dans les teneurs membranaires en phospholipides (Ponizovsky et al., 2003), ainsi que d'une augmentation des marqueurs de la lipoperoxydation (Khan et al., 2002, Puri et al., 2008, Zhang et al., 2006), indiquant un stress oxydant systémique. Ce dernier est, lui aussi, lié à la sévérité des symptômes négatifs de la maladie (Fendri et al., 2006). Ces changements sont retrouvés, en partie, dans le cerveau de patients post-mortem (Yao et al., 2000). Comme chez les déprimés, la composition post-mortem en AG du cortex orbitofrontal de patients schizophrènes est modifiée par rapport à des témoins normaux, avec une diminution du DHA et de l'acide arachidonique, plus marquée chez les patients non traités (McNamara et al., 2007). Globalement, ces altérations sont cohérentes avec une augmentation de l'activité de la phospholipase A2 calcium-indépendante, trouvée dans le sérum et dans le cerveau de patients (Ross et al., 1997, Ross et al., 1999), et témoignent d'une augmentation du catabolisme des phospholipides membranaires dans le cerveau, confirmée par des études d'imagerie de résonance magnétique in vivo (Jensen et al., 2004). Ainsi, l'hypothèse initiale d'anomalies du métabolisme des phospholipides et des AG membranaires associée à la schizophrénie (Horrobin 1977) se trouve en grande partie confirmée, mais sans que l'on sache encore clairement, comme pour la maladie bipolaire, si ces anomalies participent à l'étiopathogénie de la maladie ou si elles en sont seulement un épiphénomène (Berger et al., 2006, Skosnik et Yao 2003).

Il n'y a pratiquement pas eu de recherches épidémiologiques sur la relation entre la consommation d'AGPI n-3 ou le statut en AGPI n-3 et la prévalence de la schizophrénie. Contrairement à la dépression et aux troubles bipolaires, il n'apparaît pas de relation entre la consommation apparente de poisson et la prévalence de la schizophrénie dans une étude de comparaison entre divers pays (Noaghiul et Hibbeln 2003).

Etudes d'intervention

Des essais cliniques d'intervention avec des AGPI-LC n-3 ont été réalisés chez des sujets schizophrènes, partant de l'hypothèse que ces AG pourraient inhiber la phospholipase A2 et contrôler le catabolisme des phospholipides, compenser la diminution des AGPI n-3 membranaires, voire diminuer le stress oxydant. Des essais non contrôlés chez des patients isolés, non traités par ailleurs, ont montré des améliorations spectaculaires et rapides (en deux mois) des symptômes positifs et négatifs (Puri et al., 2000, Su et al., 2001).

L'amélioration s'accompagnait d'une nette augmentation des teneurs des érythrocytes en AGPI (notamment arachidonique, EPA et DHA), ainsi que d'une diminution du turnover des phospholipides cérébraux (Puri et al., 2000). Les deux premiers essais contrôlés contre placebo étaient encourageants (**Tableau 7**) : la prise de 2 g.j⁻¹ d'EPA pendant trois mois améliorait l'état des patients et diminuait, pour les patients non traités au départ, le recours ultérieur aux neuroleptiques, alors que la même dose de DHA n'a pas eu d'effet (Peet et al., 1998). Six autres essais contrôlés contre placebo ont testé l'effet de l'EPA en traitement adjuvant, à la dose de 2 ou 3 g.j⁻¹ (pour un de ces essais, aux doses de 1, 2 et 4 g.j⁻¹ (Peet et Horrobin 2002a)) chez des patients schizophrènes sous traitement neuroleptique, pendant 3 à 4 mois. Quatre d'entre eux n'ont observé, globalement, aucun effet de l'EPA sur les symptômes schizophréniques (Bentsen et al., 2006, Emsley et al., 2006, Fenton et al., 2001, Peet et Horrobin 2002a), alors que deux études ont montré un effet bénéfique de 2 g.j⁻¹ d'EPA (Emsley et al., 2002, Berger et al., 2007).

Rien n'explique à première vue l'hétérogénéité des résultats de ces essais, dont les protocoles étaient très semblables. Plusieurs essais contrôlés sont en cours.

c) AGPI n-3 et troubles psychiatriques divers chez l'adulte

Chez des patients souffrant de phobie sociale, les teneurs des érythrocytes en AGPI n-3 (EPA, DHA et 18:3 n-3) sont diminuées par rapport à celles de sujets témoins et sont négativement corrélées à l'intensité des symptômes (Green et al., 2005). Chez des patients atteints de trouble obsessionnel compulsif (TOC), l'adjonction d'EPA (2 g.j⁻¹, contre placebo) au traitement pendant 6 semaines n'a pas eu d'effet sur les scores de symptômes (Fux et al., 2004). Par contre, des sujets souffrant de trouble de la personnalité « limite » (borderline personality disorder), non traités, ont été significativement améliorés par 1 g.j⁻¹ d'EPA pendant 8 semaines, par rapport à ceux qui ont reçu un placebo, à la fois sur les symptômes de dépression et sur ceux d'agressivité (Zanarini et Frankenburg 2003). Des sujets ayant des antécédents d'auto-agression (et avec des troubles de la personnalité) avaient des concentrations plasmatiques basses en EPA et en DHA par rapport à des témoins (Garland et al., 2007). L'adjonction d'AGPI n-3 (1,2 g.j⁻¹ d'EPA + 0,9 g.j⁻¹ de DHA) pendant 3 mois au traitement de ces sujets a amélioré les scores de dépression, de suicidalité et de stress, par rapport à un placebo (Hallahan et al., 2007). Enfin, l'adjonction de 2,25 g d'EPA + 0,5 g de DHA au traitement de sujets toxicomanes (avec prise d'alcool, de cocaïne, d'héroïne, séparément ou ensemble) pendant 3 mois a nettement amélioré leurs symptômes d'anxiété et de colère, par rapport au placebo, et l'amélioration a persisté 3 mois après l'arrêt de la prise du supplément d'AGPI n-3 (Buydens-Branchey et Branchey 2006, Buydens-Branchey et Branchey 2007). De plus, chez les sujets traités par les AGPI n-3, les scores d'anxiété et de colère après 3 mois étaient inversement corrélés à l'augmentation des teneurs en AGPI n-3 dans les lipides sanguins (Buydens-Branchey et al., 2008). Deux autres essais contrôlés sont en cours, sur des sujets souffrant de trouble de la personnalité « limite » et de stress post-traumatique.

Les quelques études d'intervention suggèrent l'intérêt des AGPI-LC n-3 dans la prise en charge des troubles impliquant des symptômes de colère, d'impulsivité et d'hétéro- ou auto-agressivité.

Tableau 7. AGPI et troubles psychiatriques de l'enfant (déficit d'attention-hyperactivité, ADHD, autisme) : essais cliniques contrôlés.

Pays	Effectif	Age	Diagnostic des patients	Durée	Intervention	Endpoints	Résultats	Référence
Etats-Unis	31	?	Enfants avec ADHD	2 x 4 sem.	Huile d'onagre (18:3 n-6, GLA), puis placebo	Tests cognitifs et psychomoteurs, scores de compor ^{nt}	Pas d'amélioration significative de l'ADHD	Aman et al., 1987
Etats-Unis	18 G	6-12	Enfants avec ADHD	3 x 1 mois	Huile d'onagre, puis D-amphétamine, puis placebo	Scores de compor ^{nt} (notés par les parents et les enseignants)	h. d'onagre améliore 1 seul critère; globalement, pas ou peu d'effet	Arnold et al., 1989
Etats-Unis	63	6-12	Enfants avec ADHD, sous trait ^{nt} de maintenance (stimulant)	4 mois	DHA (huile d'algue), 345 mg.j ⁻¹ ou placebo	Mesure labo de l'inattention & l'impulsivité hors trait ^{nt} & score parental de compor ^{nt} , à 0 et 4 mois	Pas d'amélioration sur les critères objectifs ou subjectifs des symptômes de l'ADHD. DHA et placebo pas ≠	Voigt et al., 2001
Grande-Bretagne	41	8-12	Enfants avec symptômes ADHD, mais sans diagnostic d'ADHD (et sans trait ^{nt})	12 sem	EPA 186 mg.j ⁻¹ , DHA 480 mg.j ⁻¹ , GLA 96 mg.j ⁻¹ , AA 42 mg.j ⁻¹ , vit. E 60 UI.j ⁻¹ , ou placebo	Scores de compor ^{nt} et d'apprentissage au départ et après 12 semaines	Amélioration du gr AGPI pour les symptômes de l'ADHD, les tests cognitifs et compor ^{nt} , pas du gr placebo	Richardson et al., 2002
Etats-Unis	47	7-13	Enfants avec ADHD, 37 traités (stimulants et/ou antidépresseurs)	4 mois	EPA 80 mg.j ⁻¹ , DHA 480 mg.j ⁻¹ , GLA 96 mg.j ⁻¹ , AA 40 mg.j ⁻¹ , vit. E 24 UI.j ⁻¹ , ou placebo	Scores de compor ^{nt} (notés par les parents et les enseignants), à 0 et 4 mois	Global ^{nt} , pas de différence par rapport au groupe placebo. Effet + sur certains scores	Stevens et al., 2003
Japon	40	6-12	Enfants avec ADHD, 34 non traités	2 mois	Aliments enrichis en huile de poisson, apportant 500 mg.j ⁻¹ de DHA, ou alimentation normale	Symptômes de l'ADHD, scores de compor ^{nt} (notés par les parents et les enseignants), tests cognitifs.	Pas d'amélioration des symptômes par le régime enrichi en DHA, sauf peut-être pour l'agression	Hirayama et al., 2004 a & b
Grande-Bretagne	117	5-12	Enfants avec developmental coordination disorder (DCD), non traités	3 mois	EPA 558 mg.j ⁻¹ , DHA 174 mg.j ⁻¹ , GLA 60 mg.j ⁻¹ , vit. E 10 mg.j ⁻¹ , ou placebo	Tests de fonction motrice, de lecture et d'élocution, et de symptômes de l'ADHD, au départ et à 3 mois	AGPI améliorent la lecture, l'élocution et les symptômes de l'ADHD à 3 mois, pas dans le gr. placebo	Richardson et al., 2005
Australie	104 77G, 27F	7-12	Enfants avec ADHD, non traités	15 sem	AGPI: EPA 558 mg.j ⁻¹ , DHA 174 mg.j ⁻¹ , GLA 60 mg.j ⁻¹ , vit. E 10 mg.j ⁻¹ , ou AGPI + suppl. mutivit. & min. ou placebo	Symptômes de l'ADHD, scores de compor ^{nt} (notés par les parents et les enseignants), à 0 et 15 sem	Amélioration des symptômes de l'ADHD dans les 2 gr. AGPI à 15 sem., pas dans le gr. placebo Pas d'effet du suppl. vit. & min	Sinn et al., 2007
Australie	12	5-17	Enfants autistes, avec accès de colère, (auto)agression	6 sem	Hu. de poisson apportant 840 mg.j ⁻¹ d'EPA et 700 mg.j ⁻¹ de DHA, ou placebo	Scores de compor ^{nt} (Aberrant Behavior Checklist) à 0 et 6 sem	Pas de différence entre gr ; tendance à l'amélioration de l'hyperactivité dans le gr traité	Amminger et al., 2007

d) AGPI n-3 et troubles psychiatriques de l'enfant

Autisme

L'autisme est un trouble très invalidant, assez rare, sans traitement connu : sa prévalence est de l'ordre de 0,1 % (0,2 % pour les troubles autistiques), très variable selon les pays et les époques (Williams et al., 2006).

Peu d'études ont été réalisées chez les enfants autistes, et leurs résultats sont incohérents : deux études montrent des teneurs d'acide arachidonique et d'AGPI-LC n-3 (EPA, DPA n-3 et DHA) dans les lipides du plasma ou des érythrocytes (Bell et al., 2004, Vancassel et al., 2001) plus basses que les teneurs chez des enfants normaux ou avec un retard mental, alors qu'une autre étude ne montre pas de différences (Bu et al., 2006) et qu'une quatrième observe une teneur plasmatique en DHA plus élevée chez les autistes (Sliwinski et al., 2006). On doit noter que les autistes ont très souvent des troubles du comportement alimentaire, pouvant influencer sur leur statut en AGPI. De plus, un stress oxydant systémique est présent chez les autistes, susceptible de provoquer des pertes en AGPI (Zoroglu et al., 2004). Bien qu'un effet favorable d'une supplémentation par l'EPA ait été signalé pour un cas isolé (Johnson et Hollander 2003), un seul essai contrôlé contre placebo a été rapporté : la consommation quotidienne d'huile de poisson (840 mg d'EPA + 700 mg de DHA) n'a pas eu d'effet significatif après six semaines sur le comportement d'enfants autistes (Amminger et al., 2006). Deux essais contrôlés sont en cours chez des enfants autistes.

Déficit d'attention-hyperactivité (ADHD)

L'ADHD est répandu dans la population, sa prévalence a été estimée à 3-10 % chez l'enfant et l'adolescent (Polanczyk et al., 2007), et à 2-7 % chez l'adulte (Fayyad et al., 2007), beaucoup plus fréquente chez les garçons. Elle coexiste souvent avec d'autres troubles psychiatriques tels que les troubles de l'apprentissage et de la coordination, troubles de la conduite, dyslexie, autisme (chez l'enfant) ; anxiété, dépression, trouble de la personnalité (notamment personnalité antisociale), toxicomanie, schizophrénie (chez l'adulte). En plus de leur coexistence au niveau de l'individu, ces troubles montrent un degré important d'agrégation familiale, suggérant des éléments communs de prédispositions génétiques (Richardson 2006).

Plusieurs études cas-témoins ont montré chez des enfants atteints d'ADHD, des concentrations plasmatiques ou érythrocytaires en AGPI n-3 et notamment en DHA, basses par rapport à des enfants de même âge non atteints (Antalis et al., 2006, Burgess et al., 2000, Chen et al., 2004, Colter et al., 2008, Mitchell et al., 1987, Stevens et al., 1995, Young et al., 2004), parfois aussi en acide arachidonique (Burgess et al., 2000, Chen et al., 2004, Mitchell et al., 1987, Stevens et al., 1995). Ces faibles teneurs en DHA sont parfois corrélées à l'intensité des symptômes d'ADHD (Stevens et al., 1995). Ces teneurs en AGPI basses sont également observées chez des enfants dyslexiques (Richardson et al., 2000). Elles ne sont pas apparemment expliquées par les apports alimentaires (Colter et al., 2008), et pourraient être liées à une peroxydation lipidique accrue constatée chez les sujets avec ADHD (Ross et al., 2003). D'autres signes cliniques souvent liés à l'ADHD sont cohérents avec une implication des AGPI dans son étiopathologie, en particulier : 1) des signes analogues à ceux de la carence en AG essentiels : soit intense, excrétion urinaire accrue, sécheresse de la peau et des cheveux, kératose folliculaire ; 2) des signes de dysfonctions du système immunitaire : sensibilité aux infections, asthme, eczéma et allergies, qui peuvent être influencés par les apports en AGPI aux stades précoces du développement, un excès d'AGPI n-6 et/ou un déficit en AGPI n-3 favorisant les réponses pro-inflammatoires (Richardson 2006, Richardson et Ross 2000). Dans des essais non contrôlés, des enfants

avec ADHD qui ont reçu pendant quelques semaines une supplémentation par un mélange d'huile de lin (400 mg.j^{-1} de 18:3 n-3) et de vitamine C (50 mg.j^{-1}) (Joshi et al., 2006) ou par un mélange d'EPA/DHA 2/1 à dose massive ($8\text{-}16 \text{ g.j}^{-1}$) (Sorgi et al., 2007) ont vu leur comportement s'améliorer. Sur six essais contrôlés contre placebo chez des enfants avec ADHD ou avec trouble de la coordination (**Tableau 8**), cinq ont décrit des effets positifs (Johnson et al., 2009, Richardson et Montgomery, 2005, Richardson et Puri, 2002, Sinn et Bryan, 2007, Vaisman et al., 2008). Ils portaient sur des enfants non traités, ayant reçu soit un mélange d'AGPI (EPA, DHA, 18:2 n-6, 18:3 n-6) à dose modérée ($<1 \text{ g.j}^{-1}$), soit de l'huile de poisson ou des phospholipides enrichis en EPA et DHA (150 mg.j^{-1} EPA + 100 mg.j^{-1} DHA) pendant quelques mois. Trois essais n'ont pas montré d'effet : ils portaient sur des enfants recevant un autre traitement (Stevens et al., 2003; Voigt et al., 2001) et/ou le supplément était du DHA ou des aliments enrichis en DHA (Hirayama et al., 2004, Voigt et al., 2001). Il est difficile de tirer une conclusion de ces essais, en raison notamment des différents mélanges d'AGPI testés et de la variabilité des doses utilisées.

Il n'y a pas d'étude épidémiologique en population générale qui ait recherché les relations entre la consommation d'AGPI n-3 ou le statut en AGPI et la prévalence ou la survenue d'ADHD chez l'enfant.

e) AGPI n-3 et nutrition périnatale, neurodéveloppement et troubles psychiatriques

Avant la mise sur le marché de préparations supplémentées en DHA et en acide arachidonique (en 2002 aux Etats-Unis), le lait maternel était la seule source de ces AG pour le nourrisson. Les études qui ont recherché l'influence du mode d'alimentation sur l'apparition de troubles psychiques ultérieurs peuvent donc fournir des éléments sur le rôle d'une déficience précoce en AGPI à longue chaîne dans l'apparition de ces troubles – des éléments d'éclairage et non des preuves, car, d'une part, d'autres facteurs dans le lait maternel et l'acte d'allaiter lui-même peuvent influencer sur le psychisme de l'enfant, d'autre part le statut en AGPI de l'enfant à la naissance peut aussi avoir une influence (voir plus loin), et masquer l'effet des apports ultérieurs.

Schizophrénie

Les études cas-témoins ayant recherché l'influence du mode d'alimentation sur l'apparition de la schizophrénie donnent des résultats incohérents : pas d'association (Sasaki et al., 2000), risque de schizophrénie augmenté (Fuller et al., 2000) ou diminué (McCreadie 1997) chez les sujets allaités. Des deux études de cohortes traitant de la question, une ne trouve pas de différence de risque entre les sujets allaités plus d'un mois et ceux allaités moins d'un mois (Leask et al., 2000) ; l'autre, plus puissante (93 cas), trouve un risque diminué chez les sujets allaités plus de deux semaines (contre moins de deux semaines) (Sorensen et al., 2005). D'autres études seront nécessaires pour qu'on puisse tirer une conclusion sur le rôle des apports précoces et du statut du nourrisson en AGPI dans la survenue de la schizophrénie.

Tableau 8. AGPI n-3, stress mental et agressivité : essais contrôlés sur volontaires sains.

Pays	Effectif	Age	Diagnostic des patients	Durée	Intervention	Endpoints	Résultats	Référence
Japon	41 12H & 29F	21-30	sujets sains, étudiants. Fin de l'essai : stress dû aux examens de fin d'année	3 mois	huile de poisson apportant 1,5-1,8 g.j ⁻¹ DHA + 0,2 g.j ⁻¹ EPA ou placebo (soja/poisson 97/3)	Test mesurant l'extra-agression (PF study), au départ et à 3 mois.	↑ de l'extra-agression à 3 mois dans le gr. placebo, pas dans le gr. DHA (p=0,003) ; sujets consom. 0,11 g.j ⁻¹ EPA et 0,22 g.j ⁻¹ DHA (alimentation)	Hamazaki T et al., 1996
Japon	46 24H & 22F	21-30	sujets sains, étudiants. Pas de stress dû aux examens pdt les points de mesure	13 sem	huile de poisson apportant 1,5 g.j ⁻¹ DHA + 0,2 g.j ⁻¹ EPA ou placebo (soja/poisson 97/3)	Test mesurant l'extra-agression (PF study), au départ et à 3 mois.	↓ significative de l'extra-agression à 13 sem. dans le gr. placebo, pas dans le gr. DHA (p=0,05) ; sujets consom. 0,11 g EPA et 0,22 g.j ⁻¹ DHA (alimentation)	Hamazaki T et al., 1998
Japon	14 8 H & 6F		sujets sains, étudiants en période d'examen	9 sem	huile de poisson apportant 1,5 g.j ⁻¹ DHA + 0,2 g.j ⁻¹ EPA ou placebo (soja/poisson 97/3)	Conc. plasmatiques d'adrénaline, noradrénaline, dopamine et cortisol, au départ et à 9 sem.	Noradrénaline et rapport Noradrénaline/adrénaline ↓ dans le groupe DHA (p< 0.03)	Sawazaki S et al., 1999
Thaïlande	40 22H & 18F	50-60	sujets sains, employés de l'université ou villageois	2 mois	huile de poisson apportant 1,5 g.j ⁻¹ DHA + 0,2 g.j ⁻¹ EPA ou placebo (h. veget./poisson 97/3)	Test mesurant l'extra-agression (PF study), au départ et à 2 mois. Stress visuel à 2 mois	↓ significative de l'extra-agression à 2 mois dans le gr. DHA, pas dans le gr. placebo (p=0,05), chez les employés ; pas de ≠ chez les villageois ; sujets consom. 0,15 g.j ⁻¹ DHA (alimentation)	Hamazaki T et al., 2002
Grande-Bretagne	231	> 18	sujets sains, prisonniers	≥ 2 sem, < 9 mois	AGPI: 160 mg.j ⁻¹ 18:3 n-6, 80 mg.j ⁻¹ EPA, 44 mg.j ⁻¹ DHA + suppl. multivit. & min., ou placebo	Infractions à la discipline ; tests psy (QI, anxiété, dépression, colère, etc.) Durée moyenne de traitement : 142 jours (4.5 mois)	dans le gr. traité : moins d'infractions que dans le gr. placebo (p= 0.03), et ↓ des infractions au cours du temps (p<0.001)	Gesch B et al., 2002
France	7 H	adultes	sujets sains	3 sem	Huile de poisson, 1,1 g.j ⁻¹ EPA + 0,7 g.j ⁻¹ DHA	Conc. plasmatiques de glucose, catécholamines, cortisol, AGNE, VO2, pendant un stress mental (1 h), avant et après la supplémentation	Le stress entraîne ↑ de l'adrénaline, du cortisol, des AGNE, de la VO2 avant la supplémentation, pas ou moins après	Delarue J et al., 2003

Pays	Effectif	Age	Diagnostic des patients	Durée	Intervention	Endpoints	Résultats	Référence
Australie	30 + 63	moy. 44	sujets sains, modérément stressés (Perceived Stress Scale ≥ 17)	6 sem	h. de apportant $1,5 \text{ g.j}^{-1}$ DHA, ou placebo (h. d'olive) ou rien	Mesure du stress (PSS) au départ et après 6 semaines	PSS \downarrow avec le temps, mais pas de différence entre groupe traité et gr. placebo	Bradbury J et al., 2004
Italie	33 H & F	22-51	sujets sains	35 jours	H. de poisson 4 g.j^{-1} : $1,6 \text{ g.j}^{-1}$ EPA + $0,8 \text{ g.j}^{-1}$ DHA ou placebo (h. d'olive)	Profile of Mood States, incluant scores colère, anxiété, fatigue, confusion, dépression & vigueur, au départ et à 35 j	Scores colère, dépression, fatigue, et anxiété \downarrow et score vigueur \uparrow dans le gr. intervention après 35 j ; pas de changement dans le gr. placebo	Fontani G et al., 2005
Japon	21 15H & 6F	18-24	sujets sains, étudiants.	2 mois	PL de coquillages : 443 mg.j^{-1} EPA + 319 mg.j^{-1} DHA ou lécithine de soja	Conc. plasmatiques d'adrénaline, noradrénaline, dopamine, cortisol & corticotropine	Noradrénaline \downarrow avec le temps dans le gr. traité, alors qu'elle \uparrow dans le groupe placebo	Hamazaki K et al., 2005
Japon	166, G & F	9-12	sujets sains, écoliers	3 mois	Aliments enrichis en h. de poisson, 120 mg.j^{-1} EPA + 514 mg.j^{-1} DHA ou en h. de soja et de colza	Questionnaires mesurant l'agressivité : Hostility-Aggression Questionnaire for children, Buss-Perry Aggression Questionnaire, PF study, au départ et à 3 mois	Agression physique \uparrow chez les filles dans le groupe placebo, pas dans le groupe traité ($p=0.008$). Pas d'effet chez les garçons.	Itomura M et al., 2005

Troubles psychiatriques de l'enfant : autisme, ADHD, divers

Une étude cas-témoins réalisée aux Etats-Unis (861 cas) a étudié l'influence du mode d'alimentation sur la survenue de l'autisme : par rapport aux enfants allaités plus de 6 mois, les enfants nourris avec une préparation ont un risque d'autisme augmenté (OR 2,5 [1,4-4,4] P =0,001), notamment ceux nourris avec une préparation non supplémentée en DHA et en acide arachidonique (OR 4,4 [1,2-15,7] P =0,02), alors que ce n'est pas le cas pour ceux qui ont reçu une formule supplémentée (OR 1,0) (Schultz et al., 2006). Une étude prospective portant sur 500 enfants a recherché les relations entre la durée d'allaitement et les paramètres cognitifs et de comportement des enfants à l'âge de quatre ans (Julvez et al., 2007). Outre certains paramètres cognitifs, l'allaitement pendant 3 mois et plus a amélioré les compétences sociales et a diminué le risque d'apparition des symptômes d'ADHD, principalement les symptômes d'inattention et d'hyperactivité. Une autre étude prospective portant sur 393 enfants a recherché les relations entre le statut en DHA à la naissance (teneur en DHA des lipides plasmatiques du cordon ombilical) et les problèmes de comportement des enfants à l'âge de sept ans (Krabbendam et al., 2006). Les enfants ayant à la naissance un statut en DHA élevé étaient moins sujets, sept ans plus tard, à des comportements « internalisants » (anxiété, plainte, retrait, tendances dépressives, etc.) que ceux avec un statut plus bas. La relation était plus forte chez les enfants nourris au départ avec une préparation, et n'existait pas chez ceux nourris au sein. Une grande étude de cohorte en Angleterre (l'étude ALSPAC) a mis en relation la consommation de poisson et de fruit de mer de près de 9000 femmes enceintes avec les paramètres cognitifs et le comportement de leurs enfants à l'âge de 7 ans (Hibbeln et al., 2007). Les enfants dont les mères ont consommé moins de 2 portions (340 g) de poisson par semaine avaient un risque accru de défaut de comportement « prosocial » (interactions sociales positives) (OR = 1,44 [1,05-1,97]). Enfin, une étude prospective chez 217 enfants a recherché les relations entre la consommation de poisson au début et en fin de grossesse avec les problèmes de comportement des enfants : les enfants dont les mères ont consommé du poisson gras pendant le début de la grossesse avaient un risque fortement diminué d'ADHD à l'âge de 9 ans (OR = 0,34 [0,15-0,78]) (Gale et al., 2008).

Conclusion

Ces études suggèrent que des apports insuffisants en AGPI-LC n-3 de la mère pendant la grossesse, un statut en DHA déficient du nouveau-né et/ou un allaitement par une préparation non supplémentée en AGPI-LC pourraient augmenter le risque de troubles psychiques ou psychopathologiques ultérieurs chez l'enfant. Il a été montré précédemment que les apports précoces en AGPI n-3 influent de façon déterminante les paramètres de la neurotransmission chez le rat (voir chapitre 4.1), et les facultés visuelles, motrices et cognitives du jeune enfant (voir chapitre 7). De même, des apports adéquats en AGPI pendant les phases précoces du développement semblent déterminants pour la santé mentale de l'individu et ses capacités psychiques. D'autres recherches seront nécessaires pour déterminer le rôle des AGPI n-3 dans la survenue de ces troubles, les stades de développement au cours desquels leur apport pourrait être déterminant, et la possibilité de prévenir et de corriger ces troubles par des apports adéquats.

4.3.3. AGPI n-3, stress et agressivité

Le rôle des AGPI, en particulier des AGPI n-3, sur les fonctions et les états psychiques ne se limite pas aux états pathologiques. Les recherches de leurs fonctions/effets sur le stress psychique et l'agressivité/hostilité ont été réalisées principalement chez des individus sains et concernent donc, potentiellement, l'ensemble de la population générale.

a) AGPI n-3 et stress

Le stress psychologique induit la production de cytokines proinflammatoires (IFN- γ , TNF- α , IL-6) et d'une cytokine immunorégulatrice (IL-10) chez l'homme. Les AGPI n-3, par leurs propriétés anti-inflammatoires, sont susceptibles d'avoir une influence sur la sensibilité au stress et l'intensité de la réponse. Chez des étudiants soumis au stress des examens, la production de cytokines dépendait du statut en AGPI des sujets : les sujets ayant des concentrations sanguines basses en AGPI n-3 (en dessous de la médiane) avaient une production marquée de cytokines proinflammatoires (IFN- γ , TNF- α , IL-6) et d'IL-10 en réponse au stress, alors que les sujets avec un statut en AGPI n-3 plus élevé avaient une réponse très atténuée (Maes et al., 2000a). Des essais contrôlés ont été réalisés pour évaluer l'effet d'une supplémentation en AGPI n-3 sur le stress (**Tableau 8**). Sur des volontaires modérément stressés, une supplémentation par une huile de poisson riche en DHA (1,5 g.j⁻¹ de DHA) pendant 6 semaines n'a pas eu plus d'effet sur le score de stress qu'un placebo (Bradbury et al., 2004). Chez des sujets non soumis à d'autre stress que celui lié au protocole, une supplémentation par des AGPI n-3 (1,6 g.j⁻¹ d'EPA + 0,8 g.j⁻¹ de DHA) pendant 35 jours a amélioré les performances cognitives liées à l'attention, ainsi que l'état psychologique (diminution de la colère, de la fatigue, de l'anxiété, de la dépression, augmentation de la vigueur), alors qu'un placebo n'a pas eu d'effet (Fontani et al., 2005). La supplémentation de volontaires par des AGPI n-3 (1,1 g.j⁻¹ d'EPA + 0,7 g.j⁻¹ de DHA) pendant 3 semaines diminue les réponses physiologiques à un stress mental expérimental aigu (concentrations plasmatiques d'adrénaline, de cortisol, d'AG non estérifiés, VO₂) (Delarue et al., 2003). La supplémentation de volontaires par 0,44 g.j⁻¹ d'EPA + 0,32 g.j⁻¹ de DHA pendant 2 mois a diminué les concentrations plasmatiques en adrénaline et noradrénaline, alors que ces dernières n'ont pas changé ou ont augmenté chez les sujets recevant un placebo (Hamazaki et al., 2005).

Au total, un supplément d'AGPI n-3, notamment d'EPA, tend à atténuer les réponses physiologiques et pourrait moduler les réponses cognitives et psychiques au stress chez des volontaires sains.

b) AGPI n-3 et agressivité

L'agressivité et l'impulsivité sont des caractéristiques durables du comportement. Plusieurs études ont montré qu'elles déterminent des risques accrus de morbidité, notamment par maladie cardiovasculaire (Haas et al., 2005), vraisemblablement à travers les processus inflammatoires à long terme qui leur sont associés (Boyle et al., 2007). La question des relations entre les AGPI et l'agressivité et l'impulsivité a été posée dès 1987 : une étude mettait en évidence des modifications des concentrations plasmatiques en AGPI chez des criminels violents (Virkkunen et al., 1987). Une étude écologique internationale a mis en évidence une association inverse entre la consommation apparente de poisson et le taux d'homicide (Hibbeln, 2001). A l'inverse, il existe une association positive entre la consommation apparente d'acide linoléique, estimée d'après la consommation d'huiles

végétales, et le taux d'homicide (Hibbeln et al., 2004). Une étude transversale aux Etats-Unis a montré que la consommation de poisson et d'AGPI-LC n-3 était inversement associée au score d'hostilité des sujets, après de multiples ajustements (Iribarren et al., 2004). Ces données d'observation suggèrent que les apports ou le statut en AGPI, notamment en AGPI n-3, pourraient influencer sur les tendances agressives/hostiles des individus.

Quelques essais contrôlés contre placebo ont été réalisés en vue de tester l'effet d'un supplément d'AGPI n-3 sur l'agression, chez des sujets soumis ou non à un stress (**Tableau 8**). Une supplémentation quotidienne pendant 2-3 mois par 1,5 g de DHA + 0,2 g d'EPA a prévenu les tendances agressives chez des adultes soumis à un stress naturel (examens) ou expérimental (Hamazaki et al., 1996, Hamazaki et al., 2002), mais pas en l'absence de stress (Hamazaki et al., 1998). Chez des enfants scolarisés, un supplément de 0,52 g.j⁻¹ de DHA + 0,12 g.j⁻¹ d'EPA pendant 3 mois a prévenu les tendances à l'agression physique chez les filles (pas chez les garçons) (Itomura et al., 2005). Enfin, des jeunes prisonniers recevant un supplément quotidien de minéraux, de vitamines et d'AGPI (n-6 et n-3) ont eu moins de comportements antisociaux (y compris violents) que ceux recevant un placebo, et se sont améliorés avec le temps (Gesch et al., 2002). Globalement, il apparaît de ces essais que les tendances hostiles/agressives, notamment liées à un stress, pourraient être diminuées par des apports supplémentaires en AGPI n-3, en particulier en DHA (qui pourtant n'a pas montré d'effet sur la dépression ou sur le stress, voir plus haut).

Ces résultats, obtenus chez des individus sans symptômes psychiatriques, confirment ceux observés chez des patients psychiatriques présentant, notamment des symptômes d'impulsivité et d'agressivité (voir paragraphe 4.3.2.c), où les mêmes effets bénéfiques d'un supplément d'AGPI n-3 ont été observés.

4.3.4. Conclusion

Il ressort de l'ensemble de ces travaux que les AGPI, et notamment les AGPI n-3 à longue chaîne, sont impliqués dans les processus psychopathologiques, et que les apports en AGPI sont susceptibles de les modifier :

- 1) Le statut en AGPI est très souvent modifié lors d'états psychopathologiques divers (dépression, trouble bipolaire, schizophrénie, phobie, ADHD, autisme) : on observe des niveaux bas des AGPI n-3, ou des AGPI n-6 et n-3, souvent corrélés à l'intensité des symptômes (dépression, phobie, schizophrénie). Dans certains cas (maladie bipolaire, schizophrénie), un trouble métabolique impliquant les lipides membranaires est avéré, avec augmentation du catabolisme des phospholipides. Dans le cas de l'ADHD, des symptômes cliniques analogues à ceux de la carence en AGPI sont parfois observés.
- 2) Des travaux épidémiologiques nombreux (études cas-témoins ou transversales pour la plupart) suggèrent que la consommation de poisson (de l'ordre de deux fois par semaine) ou que des apports suffisants d'AGPI n-3 à longue chaîne (de l'ordre de 0,1 % de l'apport énergétique ou plus, soit environ 200 mg.j⁻¹) sont associés à une moindre prévalence de la dépression dans la population. Bien que ces résultats ne soient étayés, pour l'instant, que par peu d'études prospectives, ils suggèrent que des apports insuffisants en AGPI n-3 à longue chaîne sont un facteur de risque pour la dépression.
- 3) Des essais cliniques contrôlés ont suggéré l'efficacité de doses massives d'EPA (ou de mélanges contenant en majorité de l'EPA) dans le traitement de la dépression. Dans le même type d'essais, le DHA (ou des mélanges contenant en majorité du DHA) n'a pas montré d'effet. Quelques essais montrent que l'EPA pourrait être efficace dans la maladie bipolaire. Pour les autres troubles mentaux, les résultats sont pour l'instant moins probants (schizophrénie, ADHD). Les résultats d'essais en cours sont attendus pour la dépression, mais aussi pour les états prépsychotiques et la schizophrénie débutante, l'ADHD et l'autisme.
- 4) Chez certains patients psychiatriques présentant des symptômes d'impulsivité ou d'agressivité, un supplément d'AGPI-LC n-3 à dose très élevée semble améliorer ces symptômes. Parallèlement, un supplément en AGPI n-3 chez des individus sains tend à atténuer la réponse physiologique au stress et les tendances agressives.
- 5) Plusieurs études prospectives d'observation suggèrent que des apports insuffisants en AGPI à longue chaîne, notamment en AGPI n-3, au cours de la grossesse et de la lactation (faible consommation de poisson de la mère, statut bas du nouveau-né, usage de préparations non supplémentées en AGPI à longue chaîne) pourraient être associés à une augmentation du risque ultérieur de troubles psychopathologiques chez l'enfant (autisme, ADHD, défaut de comportement social), sans lien de causalité démontré.

Au total, ces données fournissent un faisceau d'arguments (les mécanismes sont décrits au chapitre suivant) en faveur de l'utilité d'apports suffisants en AGPI, notamment en AGPI-LC n-3 dans le maintien de la santé mentale.

En vue de la prévention des maladies psychiatriques, notamment de la dépression, les données disponibles actuellement nous conduisent à proposer des apports utiles d'AGPI n-3 (EPA + DHA) d'au moins 200-300 mg.j⁻¹. En 2006, l'American Psychiatric Association, formulait des recommandations en matière de poissons (au moins deux fois par semaine pour la population générale adulte) et d'une supplémentation en EPA et DHA chez les sujets souffrant de troubles psychotiques ou de dépression, cette supplémentation ne devant pas se substituer à un suivi médical indispensable pour ces patients. Par ailleurs, un apport suffisant chez la femme enceinte et allaitante est particulièrement important, car il influe vraisemblablement sur la santé mentale future de l'enfant.

4.4. Mécanismes possibles

Les causes à l'origine des anomalies de concentrations d'AGPI dans les maladies du SNC sont à ce jour loin d'être connues ; de plus, elles ne sont pas nécessairement les mêmes pour l'ensemble des maladies. Plusieurs explications peuvent être envisagées parmi lesquelles un déficit alimentaire, un déficit d'absorption intestinale, des dysfonctionnements enzymatiques touchant la conversion des précurseurs en AGPI-LC (désaturases, élongases), un défaut d'incorporation ou un excès d'extraction de certains AGPI-LC dans les membranes. Cette dernière hypothèse a été émise par le groupe d'Horrobin, qui a proposé que l'activité de la phospholipase A₂ pourrait être augmentée chez certains schizophrènes, induisant ainsi une augmentation de l'extraction membranaire d'AA et de DHA (Horrobin et al., 1994).

Une autre question concerne les relations de cause ou de conséquence pouvant lier ce statut bas en AGPI observé dans les maladies du SNC. Un grand nombre de données expérimentales chez l'animal montre qu'une déficience profonde en acide α -linoléique induit des perturbations neurochimiques et comportementales. En effet, ce type de déficience entraîne, chez le rat, une diminution importante du taux d'AGPI n-3 cérébraux associée à une augmentation du taux d'AGPI n-6, à des altérations visuelles, ainsi qu'à des réponses anormales dans de nombreux tests comportementaux (Bourre et al., 1989, Neuringer et al., 1988). Ces dernières anomalies se traduisent par des déficits dans les capacités d'apprentissage, pouvant être associés à des anomalies des capacités sensorielles, motrices ou émotionnelles (Reisbick et Neuringer, 1997, Wainwright, 1992). Il a par ailleurs été montré que la déficience chronique en acide α -linoléique induit des dysfonctionnements dans les phénomènes de neurotransmission, en particulier au niveau du système dopaminergique méso-cortico-limbique qui est très impliqué dans les processus comportementaux et cognitifs (Chalon et al., 2001, Delion et al., 1994, Zimmer et al., 2002). L'ensemble de ces travaux chez l'animal est donc en faveur d'une relation de cause à effet entre la déficience en AGPI n-3 et les dysfonctionnements cérébraux. Plusieurs mécanismes à l'origine de cette relation sont proposés, en particulier des altérations des propriétés physico-chimiques des membranes neuronales ou des effets directs sur les gènes intervenant dans la fonction cérébrale (Kitajka et al., 2002).

Les modifications biochimiques de la matrice lipidique des membranes dues à une insuffisance d'apports en AGPI n-3 pourraient avoir des incidences sur la fonctionnalité de certaines protéines : enzymes, canaux ioniques, récepteurs ou transporteurs. Ainsi, chez des animaux ayant une alimentation dépourvue d'acide α -linoléique, il a été rapporté une diminution de 50% de l'activité de la Na⁺/K⁺-ATPase au niveau des terminaisons nerveuses (Bourre et al., 1989). Cette enzyme membranaire joue un rôle primordial dans le maintien de l'activité cellulaire. Un certain nombre d'autres activités enzymatiques du métabolisme sont également modulées en cas de déficit en ALA :

- diminution de la 5'-nucléotidase (Bourre et al., 1989, Ammouche et al., 1993) corrigée par l'addition dans l'alimentation d'acide α -linoléique uniquement (Bernsohn et Spitz, 1974) ;
- diminution de la CNPase (2',3'-cyclic nucléotide 3' phosphodiesterase), enzyme associée à la formation de la myéline (Bourre et al., 1989) ;
- augmentation de l'acétylcholine estérase (Foot et al., 1983).

Par ailleurs, le mécanisme d'action des AGPI n-3 au niveau rétinien pourrait passer par une activation de la syntaxine 3 (Darios et Davletov, 2006).

Les AGPI n-3 pourraient aussi jouer des rôles multiples sur la fonction et la régulation neuronale par une action directe sur les protéines liées à la membrane, par des modulations des caractéristiques physiques de la membrane et par une action directe sur les protéines kinases (Mirnikjoo et al., 2001). Ces AGPI bloquent l'induction de la potentialisation à long

terme (LTP) sans inhiber la transmission synaptique basale. Ils bloquent l'activation induite par la kinase, des récepteurs à la sérotonine et l'induction de la LTP dans l'hippocampe (Mirnikjoo et al., 2001). Des effets ont également été démontrés au niveau de l'expression des gènes (Kitajka et al., 2002, Kuperstein et al., 2005).

Plusieurs mécanismes peuvent être évoqués dans les effets neuroprotecteurs du DHA. Des études réalisées *in vitro* sur cultures cellulaires d'hippocampe montrent des effets antioxydants du DHA (Wang et al., 2003). Différentes études réalisées sur culture de neurones corticaux montrent que le DHA peut prévenir l'apoptose et des perturbations du cytosquelette induites par la protéine β -amyloïde (Florent et al., 2006, Florent-Bechard et al., 2007). Cependant, ces résultats obtenus *in vitro* n'ont pas cherché à montrer la spécificité du DHA par rapport à d'autres AGPI-LC dans ces effets. Il a également été montré que le DHA diminue la sécrétion des peptides A β 40 et A β 42 de cellules neuronales et gliales (Lukiw et al., 2005) et stimule la biosynthèse de la neuroprotectine D1 (NPD1) (Bazan, 2008). De plus, il semble que le DHA et le NPD1 activent un programme d'expression de gènes neuroprotecteurs (Bazan, 2008).

Enfin, des études récentes sont en faveur d'un effet promoteur des AGPI n-3, en particulier du DHA, sur la neurogénèse. Des effets sur la prolifération et la différenciation neuronales ont été mis en évidence non seulement *in vitro* sur culture de cellules souches mais aussi *in vivo* chez le rat adulte (Kawakita et al., 2006). Ces effets pourraient être en partie liés au fait que certains AGPI, dont le DHA et l'AA, seraient des ligands des récepteurs couplés aux protéines G (Briscoe et al., 2003, Ma et al., 2008) qui pourraient moduler la neurogénèse hippocampique et les capacités mnésiques (Yamashima, 2008).

4.5. Références

- Adams P. B., Lawson S., Sanigorski A., and Sinclair A. J. (1996) Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. *Lipids* 31 Suppl, S157-S161.
- Aid, S., Vancassel, S., Poumes-Ballihaut, C., Chalon, S., Guesnet, P. & Laviolle, M. (2003) Effect of a diet-induced n-3 PUFA depletion on cholinergic parameters in the rat hippocampus. *J Lipid Res*, 44, 1545-51.
- Amminger G. P., Berger G. E., Schafer M. R., Klier C., Friedrich M. H., and Feucht M. (2006) Omega-3 Fatty Acids Supplementation in Children with Autism: A Double-blind Randomized, Placebo-controlled Pilot Study. *Biol Psychiatry*. 61, 551-3
- Appleton K. M., Peters T. J., Hayward R. C., Heatherley S. V., McNaughton S. A., Rogers P. J., Gunnell D., Ness A. R., and Kessler D. (2006) Depressed mood and n-3 polyunsaturated fatty acid intake from fish: non-linear or confounded association? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 42, 100-4.
- Appleton K. M., Woodside J. V., Yarnell J. W., Arveiler D., Haas B., Amouyel P., Montaye M., Ferrieres J., Ruidavets J. B., Ducimetiere P., Bingham A., and Evans A. (2007) Depressed mood and dietary fish intake: Direct relationship or indirect relationship as a result of diet and lifestyle? *J Affect Disord*.
- Arvanitakis, Z., Wilson, R. S., Bienias, J. L., Evans, D. A. & Bennett, D. A. (2004) Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease et decline in cognitive function. *Arch Neurol*, 61, 661-6.
- Arvanitakis, Z., Wilson, R. S. & Bennett, D. A. (2006) Diabetes mellitus, dementia, and cognitive function in older persons. *J Nutr Health Aging*, 10, 287-91.
- Astorg, P., Couthouis, A., Bertrais, S., Arnault, N., Meneton, P., Guesnet, P., Alessandri, J.-M., Galan, P., and Hercberg, S. (2008). Association of fish and long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid intakes with the occurrence of depressive episodes in middle-aged French men and women. *Prostaglandins Leukot.Essent.Fatty Acids*. 78, 171-182.
- Barberger-Gateau, P., Letenneur, L., Deschamps, V., Peres, K., Dartigues, J. F. & Renaud, S. (2002) Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *Br Med J*, 325, 932-3.
- Barberger-Gateau, P., Jutand, M. A., Letenneur, L., Larrieu, S., Tavernier, B. & Berr, C. (2005) Correlates of regular fish consumption in French elderly community dwellers: data from the Three-City study. *Eur J Clin Nutr*, 59, 817-25.
- Barberger-Gateau, P., Raffaitin, C., Letenneur, L., Berr, C., Tzourio, C., Dartigues, J. F. & Alperovitch, A. (2007) Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology*, 69, 1921-30.
- Bazan, N. G. (2008) Neurotrophins induce neuroprotective signaling in the retinal pigment epithelial cell by activating the synthesis of the anti-inflammatory and anti-apoptotic neuroprotectin D1. *Adv Exp Med Biol*, 613, 39-44.
- Bell J. G., MacKinlay E. E., Dick J. R., Macdonald D. J., Boyle R. M., and Glen A. C. (2004) Essential fatty acids and phospholipase A2 in autistic spectrum disorders. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 71, 201-204.
- Bentsen, H., Lindgjaerde, O., Solberg, D. K., and Murck, H. A multicentre, placebo-controlled trial of eicosapentaenoic acid and antioxidant supplementation in the treatment of schizophrenia and related disorders. *Schizophrenia Research* 81, 29. 2006.
- Berger G. E., Proffitt T. M., McConchie M., Yuen H., Wood S. J., Amminger G. P., Brewer W., and McGorry P. D. (2007) Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 68, 1867-1875.
- Berger G. E., Smesny S., and Amminger G. P. (2006) Bioactive lipids in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 18, 85-98.
- Bernsohn, J. & Spitz, F. J. (1974) Linoleic- and linolenic acid dependency of some brain membrane-bound enzymes after lipid deprivation in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 57, 293-8.
- Biessels, G. J., Staekenborg, S., Brunner, E., Brayne, C. & Scheltens, P. (2006) Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*, 5, 64-74.
- Bilici M., Efe H., Koroglu M. A., Uydu H. A., Bekaroglu M., and Deger O. (2001) Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J Affect Disord* 64, 43-51.

- Bjerve, K. S., Brubakk, A. M., Fougner, K. J., Johnsen, H., Midthjell, K. & Vik, T. (1993) Omega-3 fatty acids: essential fatty acids with important biological effects, and serum phospholipid fatty acids as markers of dietary omega 3-fatty acid intake. *Am J Clin Nutr*, 57, 801S-805S; discussion 805S-806.
- Boston, P. F., Bennett, A., Horrobin, D. F. & Bennett, C. N. (2004) Ethyl-EPA in Alzheimer's disease--a pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 71, 341-6.
- Bourre, J. M., Bonneil, M., Dumont, O., Piciotti, M., Nalbone, G. & Lafont, H. (1988) High dietary fish oil alters the brain polyunsaturated fatty acid composition. *Biochim Biophys Acta*, 960, 458-61.
- Bourre, J. M., Francois, M., Youyou, A., Dumont, O., Piciotti, M., Pascal, G. & Durand, G. (1989) The effects of dietary α -linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning tasks in rats. *J Nutr*, 119, 1880-92.
- Bourre, J. M., Bonneil, M., Dumont, O., Piciotti, M., Calaf, R., Portugal, H., Nalbone, G. & Lafont, H. (1990) Effect of increasing amounts of dietary fish oil on brain and liver fatty composition. *Biochim Biophys Acta*, 1043, 149-52.
- Boyle S. H., Jackson W. G., and Suarez E. C. (2007) Hostility, anger, and depression predict increases in C3 over a 10-year period. *Brain Behav Immun* 21, 816-823.
- Bradbury J., Myers S. P., and Oliver C. (2004) An adaptogenic role for omega-3 fatty acids in stress : a randomised placebo controlled double blind intervention study (pilot). *J. Nutr* 3, 20-29.
- Briscoe, C. P., Tadayyon, M., Andrews, J. L., Benson, W. G., Chambers, J. K., Eilert, M. M., Ellis, C., Elshourbagy, N. A., Goetz, A. S., Minnick, D. T., Murdock, P. R., Sauls, H. R., Jr., Shabon, U., Spinage, L. D., Strum, J. C., Szekeres, P. G., Tan, K. B., Way, J. M., Ignar, D. M., Wilson, S. & Muir, A. I. (2003) The orphan G protein-coupled receptor GPR40 is activated by medium and long chain fatty acids. *J Biol Chem*, 278, 11303-11.
- Brookes K. J., Chen W., Xu X., Taylor E., and Asherson P. (2006) Association of fatty acid desaturase genes with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 60, 1053-1061.
- Browne J. C., Scott K. M., and Silvers K. M. (2006) Fish consumption in pregnancy and omega-3 status after birth are not associated with postnatal depression. *J Affect Disord* 90, 131-139.
- Brozoski, T. J., Brown, R. M., Rosvold, H. E. & Goldman, P. S. (1979) Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science*, 205, 929-32.
- Bu B., Ashwood P., Harvey D., King I. B., Water J. V., and Jin L. W. (2006) Fatty acid compositions of red blood cell phospholipids in children with autism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 74, 215-221.
- Burgess, J. R., Stevens, L., Zhang, W. & Peck, L. (2000) Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am.J Clin.Nutr.*, 71, 327S-330S.
- Buydens-Branch and Branche M. (2006) n-3 polyunsaturated fatty acids decrease anxiety feelings in a population of substance abusers. *J Clin Psychopharmacol* 26, 661-665.
- Buydens-Branch and Branche M. (2007) Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids decrease feelings of anger in substance abusers. *Psychiatry Res.* 157, 95-104.
- Buydens-Branch, Branche M., and Hibbeln J. R. (2008) Associations between increases in plasma n-3 polyunsaturated fatty acids following supplementation and decreases in anger and anxiety in substance abusers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32, 568-575.
- Calon, F., Lim, G. P., Yang, F., Morihara, T., Teter, B., Ubeda, O., Rostaing, P., Triller, A., Salem, N., Jr., Ashe, K. H., Frautschy, S. A. & Cole, G. M. (2004) Docosahexaenoic acid protects from dendritic pathology in an Alzheimer's disease mouse model. *Neuron*, 43, 633-45.
- Calon, F., Lim, G. P., Morihara, T., Yang, F., Ubeda, O., Salem, N., Jr., Frautschy, S. A. & Cole, G. M. (2005) Dietary n-3 polyunsaturated fatty acid depletion activates caspases and decreases NMDA receptors in the brain of a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci*, 22, 617-26.
- Calon, F. & Cole, G. (2007) Neuroprotective action of omega-3 polyunsaturated fatty acids against neurodegenerative diseases: evidence from animal studies. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 77, 287-93.
- Carrie, I., Clement, M., De Javel, D., Frances, H. & Bourre, J. M. (2000a) Phospholipid supplementation reverses behavioral and biochemical alterations induced by n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency in mice. *J Lipid Res*, 41, 473-80.
- Carrie, I., Clement, M., De Javel, D., Frances, H. & Bourre, J. M. (2000b) Specific phospholipid fatty acid composition of brain regions in mice. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency and phospholipid supplementation. *J Lipid Res*, 41, 465-72.

- Chalon, S., Delion-Vancassel, S., Belzung, C., Guilloteau, D., Leguisquet, A. M., Besnard, J. C. & Durand, G. (1998) Dietary fish oil affects monoaminergic neurotransmission and behavior in rats. *J Nutr*, 128, 2512-9.
- Chalon, S., Vancassel, S., Zimmer, L., Guilloteau, D. & Durand, G. (2001) Polyunsaturated fatty acids and cerebral function: focus on monoaminergic neurotransmission. *Lipids*, 36, 937-44.
- Chalon, S. (2006) Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 75, 259-69.
- Chen, J. R., Hsu, S. F., Hsu, C. D., Hwang, L. H. & Yang, S. C. (2004) Dietary patterns and blood fatty acid composition in children with attention-deficit hyperactivity disorder in Taiwan. *J Nutr Biochem*, 15, 467-72.
- Cherubini, A., Andres-Lacueva, C., Martin, A., Lauretani, F., Di Iorio, A., Bartali, B., Corsi, A., Bandinelli, S., Mattson, M. P. & Ferrucci, L. (2007) Low plasma n-3 fatty acids and dementia in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 62, 1120-6.
- Chiu, C.-C., Su, K.-P., Cheng, T.-C., Liu, H.-C., Chang, C.-J., Dewey, M., Stewart, R. & Huang, S.-Y. (2008) The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment : a preliminary randomized double blind placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32, 1538-44.
- Chiu C. C., Huang S. Y., Chen C. C., and Su K. P. (2005) Omega-3 fatty acids are more beneficial in the depressive phase than in the manic phase in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 66, 1613-1614.
- Chiu C. C., Huang S. Y., Su K. P., Lu M. L., Huang M. C., Chen C. C., and Shen W. W. (2003) Polyunsaturated fatty acid deficit in patients with bipolar mania. *Eur Neuropsychopharmacol* 13, 99-103.
- Colter A. L., Cutler C., and Meckling K. A. (2008) Fatty acid status and behavioural symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in adolescents: A case-control study. *J. Nutr.* 7, 8.
- Conklin S. M., Harris J. I., Manuck S. B., Yao J. K., Hibbeln J. R., and Muldoon M. F. (2007a) Serum omega-3 fatty acids are associated with variation in mood, personality and behavior in hypercholesterolemic community volunteers. *Psychiatry Res.* 152, 1-10.
- Conklin S. M., Manuck S. B., Yao J. K., Flory J. D., Hibbeln J. R., and Muldoon M. F. (2007b) High omega-6 and low omega-3 fatty acids are associated with depressive symptoms and neuroticism. *Psychosom Med* 69, 932-934.
- Conquer, J., Tierney, M., Zecevic, J., Bettger, W. & Fisher, R. (2000) Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids*, 35, 1305-12.
- Corrigan, F. M., Horrobin, D. F., Skinner, E. R., Besson, J. A. & Cooper, M. B. (1998) Abnormal content of n-6 and n-3 long-chain unsaturated fatty acids in the phosphoglycerides and cholesterol esters of parahippocampal cortex from Alzheimer's disease patients and its relationship to acetyl CoA content. *Int J Biochem Cell Biol*, 30, 197-207.
- Cortes, F., Barberger-Gateau, P., Berr, C., Bourre, J. M., Bongard, V., Gardette, V. & Gillette-Guyonnet, S. (2007) Omega 3, déclin cognitif et maladie d'Alzheimer. *Age & Nutrition*, 18, 137-46.
- Coscina, D. V., Yehuda, S., Dixon, L. M., Kish, S. J. & Leprohon-Greenwood, C. E. (1986) Learning is improved by a soybean oil diet in rats. *Life Sci*, 38, 1789-94.
- Craft, S. & Watson, G. S. (2004) Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol*, 3, 169-78.
- Crowe F. L., Skeaff C. M., Green T. J., and Gray A. R. (2007) Serum phospholipid n 3 long-chain polyunsaturated fatty acids and physical and mental health in a population-based survey of New Zealand adolescents and adults. *Am J Clin Nutr* 86, 1278-1285.
- Cuijpers P. and Smit F. (2002) Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord* 72, 227-236.
- Dangour, A. D., Allen, E., Elbourne, D., Fasey, N., Fletcher, A. E., Hardy, P., Holder, G. E., Knight, R., Letley, L., Richards, M. & Uauy, R. (2010) Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial., *Am J Clin Nutr*, 91, 1725-32.
- Dangour, A. D., Clemens, F., Elbourne, D., Fasey, N., Fletcher, A. E., Hardy, P., Holder, G. E., Huppert, F. A., Knight, R., Letley, L., Richards, M., Truesdale, A., Vickers, M. & Uauy, R. (2006) A randomised controlled trial investigating the effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive and retinal function in cognitively healthy older people: the Older People and n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids (OPAL) study protocol [ISRCTN72331636]. *Nutr J*, 5, 20.

- Darios, F. & Davletov, B. (2006) Omega-3 and omega-6 fatty acids stimulate cell membrane expansion by acting on syntaxin 3. *Nature*, 440, 813-7.
- Dartigues, J. F., Berr, C., Helmer, C. & L., L. (2002) Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer. *Med Sci (Paris)*, 18, 737-43.
- De La Presa Owens, S. & Innis, S. M. (1999) Docosahexaenoic and arachidonic acid prevent a decrease in dopaminergic and serotonergic neurotransmitters in frontal cortex caused by a linoleic and α -linolenic acid deficient diet in formula-fed piglets. *J Nutr*, 129, 2088-93.
- De La Torre, J. C. (2002) Vascular basis of Alzheimer's pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci*, 977, 196-215.
- De La Torre, J. C. (2004) Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurol*, 3, 184-90.
- De Vriese S. R., Christophe A. B., and Maes M. (2003) Lowered serum n-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) levels predict the occurrence of postpartum depression: further evidence that lowered n-3PUFAs are related to major depression. *Life Sci* 73, 3181-3187.
- Delacourte, A. (2000) Histoire naturelle et moléculaire de la maladie d'Alzheimer. *Ann Biol Clin*, 58, 350-5.
- Delacourte, A., David, J., Sergeant, N., Buée, L., Wattez, A., Vermersch, P., Ghozali, F., Fallet-Bianco, C., Pasquier, F., Lebert, F., Petit, H. & Di Menza, C. (1999) The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 52, 1158-65.
- Delarue J., Matzinger O., Binnert C., Schneiter P., Chiolero R., and Tappy L. (2003) Fish oil prevents the adrenal activation elicited by mental stress in healthy men. *Diabetes Metab* 29, 289-295.
- Delion, S., Chalon, S., Herault, J., Guilloteau, D., Besnard, J. C. & Durand, G. (1994) Chronic dietary α -linolenic acid deficiency alters dopaminergic and serotonergic neurotransmission in rats. *J Nutr*, 124, 2466-76.
- Delion, S., Chalon, S., Guilloteau, D., Besnard, J. C. & Durand, G. (1996) α -Linolenic acid dietary deficiency alters age-related changes of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in the rat frontal cortex. *J Neurochem*, 66, 1582-91.
- Delion, S., Chalon, S., Guilloteau, D., Lejeune, B., Besnard, J. C. & Durand, G. (1997) Age-related changes in phospholipid fatty acid composition and monoaminergic neurotransmission in the hippocampus of rats fed a balanced or an n-3 polyunsaturated fatty acid-deficient diet. *J Lipid Res*, 38, 680-9.
- Dik, M. G., Jonker, C., Comijs, H. C., Deeg, D. J., Kok, A., Yaffe, K. & Penninx, B. W. (2007) Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. *Diabetes Care*, 30, 2655-60.
- Dosunmu, R., Wu, J., Basha, M. R. & Zawia, N. H. (2007) Environmental and dietary risk factors in Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*, 7, 887-900.
- Dubois, B., Beato, R. & Kalafat, M. (2002) Avant la démence..., ou les limites du concept de trouble cognitif léger (MCI : mild cognitive impairment). *Med Sci (Paris)*, 18, 775-9.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P. J. & Scheltens, P. (2007) Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, 6, 734-46.
- Dullemeijer, C., Durga, J., Brouwer, I., Van De Rest, O., Kok, F., Brummer, R.-J., Van Boxtel, M. & Verhoef, P. (2007) n-3 Fatty acid proportions in plasma et cognitive performance in older adults. *Am J Clin Nutr*, 86, 1479-85.
- Edwards R., Peet M., Shay J., and Horrobin D. (1998) Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients. *J Affect Disord* 48, 149-155.
- Emsley R., Myburgh C., Oosthuizen P., and van Rensburg S. J. (2002) Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159, 1596-1598.
- Emsley R., Niehaus D. J., Koen L., Oosthuizen P. P., Turner H. J., Carey P., van Rensburg S. J., Maritz J. S., and Murck H. (2006) The effects of eicosapentaenoic acid in tardive dyskinesia: a randomized, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 84, 112-120.
- Engelhart, M. J., Geerlings, M. I., Ruitenberg, A., Van Swieten, J. C., Hofman, A., Witteman, J. C. & Breteler, M. M. (2002) Diet and risk of dementia: does fat matter?: The Rotterdam Study. *Neurology*, 59, 1915-21.
- Enslin, M., Milon, H. & Malnoe, A. (1991) Effect of low intake of n-3 fatty acids during development on brain phospholipid fatty acid composition and exploratory behavior in rats. *Lipids*, 26, 203-8.

- Eskelinen, M. H., Ngandu, T., Helkala, E. L., Tuomilehto, J., Nissinen, A., Soininen, H. & Kivipelto, M. (2008) Fat intake at midlife and cognitive impairment later in life: a population-based CAIDE study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 23, 741-7.
- Etminan, M., Gill, S. & Samii, A. (2003) Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br Med J*, 327, 128-131
- Fayyad J., De Graaf R., Kessler R., Alonso J., Angermeyer M., Demyttenaere K., De Girolamo G., Haro J. M., Karam E. G., Lara C., Lepine J. P., Ormel J., Posada-Villa J., Zaslavsky A. M., and Jin R. (2007) Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 190, 402-409.
- Fedorova, I. & Salem, N., Jr. (2006) Omega-3 fatty acids and rodent behavior. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 75, 271-89.
- Feldberg W. (1976) Possible association of schizophrenia with a disturbance in prostaglandin metabolism: a physiological hypothesis. *Psychol Med* 6, 359-369.
- Fendri C., Mechri A., Khiari G., Othman A., Kerkeni A., and Gaha L. (2006) [Oxidative stress involvement in schizophrenia pathophysiology: a review]. *Encephale* 32, 244-252.
- Fenton W. S., Dickerson F., Boronow J., Hibbeln J. R., and Knable M. (2001) A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158, 2071-2074.
- Florent, S., Malaplate-Armand, C., Youssef, I., Kriem, B., Koziel, V., Escanye, M. C., Fifre, A., Sponne, I., Leininger-Muller, B., Olivier, J. L., Pillot, T. & Oster, T. (2006) Docosahexaenoic acid prevents neuronal apoptosis induced by soluble amyloid-beta oligomers. *J Neurochem*, 96, 385-95.
- Florent-Bechard, S., Malaplate-Armand, C., Koziel, V., Kriem, B., Olivier, J. L., Pillot, T. & Oster, T. (2007) Towards a nutritional approach for prevention of Alzheimer's disease: biochemical and cellular aspects. *J Neurol Sci*, 262, 27-36.
- Flynn, B. L. & Theesen, K. A. (1999) Pharmacologic management of Alzheimer disease part III: nonsteroidal antiinflammatory drugs--emerging protective evidence? *Ann Pharmacother*, 33, 840-9.
- Fontani, G., Corradeschi, F., Felici, A., Alfatti, F., Migliorini, S. & Lodi, L. (2005) Cognitive and physiological effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects. *Eur J Clin Invest*, 35, 691-9.
- Forti, P., Maioli, F., Pisacane, N., Rietti, E., Montesi, F. & Ravaglia, G. (2007) Atrial fibrillation and risk of dementia in non-demented elderly subjects with and without mild cognitive impairment (MCI). *Arch Gerontol Geriatr*, 44 Suppl 1, 155-65.
- Frances, H., Coudereau, J. P., Sandouk, P., Clement, M., Monier, C. & Bourre, J. M. (1996) Influence of a dietary α -linolenic acid deficiency on learning in the Morris water maze and on the effects of morphine. *Eur J Pharmacol*, 298, 217-25.
- Frances, H., Monier, C. & Bourre, J. M. (1995) Effects of dietary α -linolenic acid deficiency on neuromuscular and cognitive functions in mice. *Life Sci*, 57, 1935-47.
- Frangou S., Lewis M., and McCrone P. (2006) Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomised double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 188, 46-50.
- Frasure-Smith N., Lespérance F., and Julien P. (2004) Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndromes. *Biol Psychiatry*.
- Freeman M. P., Davis M., Sinha P., Wisner K. L., Hibbeln J. R., and Gelenberg A. J. (2008) Omega-3 fatty acids and supportive psychotherapy for perinatal depression: A randomized placebo-controlled study. *J Affect Disord*.
- Freund-Levi, Y., Basun, H., Cederholm, T., Faxen-Irving, G., Garlind, A., Grut, M., Vedin, I., Palmblad, J., Wahlund, L. O. & Eriksdotter-Jonhagen, M. (2008) Omega-3 supplementation in mild to moderate Alzheimer's disease: effects on neuropsychiatric symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry*, 23, 161-9.
- Freund-Levi, Y., Eriksdotter-Jonhagen, M., Cederholm, T., Basun, H., Faxen-Irving, G., Garlind, A., Vedin, I., Vessby, B., Wahlund, L. O. & Palmblad, J. (2006) Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol*, 63, 1402-8.
- Fuller T. E., Rawlings R., and Yolken R. H. (2000) The antecedents of psychoses: a case-control study of selected risk factors. *Schizophr Res* 46, 17-23.
- Fux M., Benjamin J., and Nemets B. (2004) A placebo-controlled cross-over trial of adjunctive EPA in OCD. *J Psychiatr Res* 38, 323-325.

- Garland M. R., Hallahan B., McNamara M., Carney P. A., Grimes H., Hibbeln J. R., Harkin A., and Conroy R. M. (2007a) Lipids and essential fatty acids in patients presenting with self-harm. *Br J Psychiatry* 190, 112-117.
- Garland M. R., Hallahan B., McNamara M., Carney P. A., Grimes H., Hibbeln J. R., Harkin A., and Conroy R. M. (2007b) Lipids and essential fatty acids in patients presenting with self-harm. *Br J Psychiatry* 190, 112-117.
- Gesch C. B., Hammond S. M., Hampson S. E., Eves A., and Crowder M. J. (2002) Influence of supplementary vitamins, minerals and essential fatty acids on the antisocial behaviour of young adult prisoners. Randomised, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 181, 22-28.
- Glen A. I., Glen E. M., Horrobin D. F., Vaddadi K. S., Spellman M., Morse-Fisher N., Ellis K., and Skinner F. S. (1994) A red cell membrane abnormality in a subgroup of schizophrenic patients: evidence for two diseases. *Schizophr Res* 12, 53-61.
- Green, K. N., Martinez-Coria, H., Khashwji, H., Hall, E. B., Yurko-Mauro, K. A., Ellis, L. & Laferla, F. M. (2007) Dietary docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid ameliorate amyloid-beta and tau pathology via a mechanism involving presenilin 1 levels. *J Neurosci*, 27, 4385-95.
- Green P., Hermesh H., Monselise A., Marom S., Presburger G., and Weizman A. (2005) Red cell membrane omega-3 fatty acids are decreased in nondepressed patients with social anxiety disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 16, 107-113.
- Greiner, R. S., Moriguchi, T., Hutton, A., Slotnick, B. M. & Salem, N., Jr. (1999) Rats with low levels of brain docosahexaenoic acid show impaired performance in olfactory-based and spatial learning tasks. *Lipids*, 34 Suppl, S239-43.
- Grenyer B. F., Crowe T., Meyer B., Owen A. J., Grigonis-Deane E. M., Caputi P., and Howe P. R. (2007) Fish oil supplementation in the treatment of major depression: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31, 1393-1396.
- Haas D. C., Chaplin W. F., Shimbo D., Pickering T. G., Burg M., and Davidson K. W. (2005) Hostility is an independent predictor of recurrent coronary heart disease events in men but not women: results from a population based study. *Heart* 91, 1609-1610.
- Hakkarainen R., Partonen T., Haukka J., Virtamo J., Albanes D., and Lonnqvist J. (2004) Is low dietary intake of omega-3 fatty acids associated with depression? *Am J Psychiatry* 161, 567-569.
- Hamazaki K., Itomura M., Huan M., Nishizawa H., Sawazaki S., Tanouchi M., Watanabe S., Hamazaki T., Terasawa K., and Yazawa K. (2005) Effect of omega-3 fatty acid-containing phospholipids on blood catecholamine concentrations in healthy volunteers: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nutrition* 21, 705-710.
- Hamazaki T., Sawazaki S., Nagao Y., Kuwamori T., Yazawa K., Mizushima Y., and Kobayashi M. (1998) Docosahexaenoic acid does not affect aggression of normal volunteers under nonstressful conditions. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Lipids* 33, 663-667.
- Harman, D. (2006) Alzheimer's disease pathogenesis: role of aging. *Ann N Y Acad Sci*, 1067, 454-60.
- Helmer, C., Pasquier, F. & Dartigues, J. F. (2006) [Epidemiology of Alzheimer disease et related disorders]. *Med Sci (Paris)*, 22, 288-96.
- Heude, B., Ducimetiere, P. & Berr, C. (2003) Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes--The EVA Study. *Am J Clin Nutr*, 77, 803-8.
- Hibbeln J. R. (1998) Fish consumption and major depression. *Lancet* 351, 1213.
- Hibbeln J. R. (2001) Seafood consumption and homicide mortality. A cross-national ecological analysis. *World Rev Nutr Diet* 88, 41-46.
- Hibbeln J. R. (2002) Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis. *J Affect Disord* 69, 15-29.
- Hibbeln J. R., Nieminen L. R., and Lands W. E. (2004) Increasing homicide rates and linoleic acid consumption among five Western countries, 1961-2000. *Lipids* 39, 1207-1213.
- Hirayama S., Hamazaki T., and Terasawa K. (2004) Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder - a placebo-controlled double-blind study. *Eur J Clin Nutr* 58, 467-473.
- Hirayama T. (1990) Life-style and mortality : a large census-based cohort study in Japan., Karger, Basel, Switzerland.
- Hooijmans, C. R., Rutters, F., Dederen, P. J., Gambarota, G., Veltien, A., Van Groen, T., Broersen, L. M., Lutjohann, D., Heerschap, A., Tanila, H. & Kiliaan, A. J. (2007) Changes in cerebral blood volume and amyloid pathology in aged Alzheimer APP/PS1 mice on a docosahexaenoic acid (DHA) diet or cholesterol enriched Typical Western Diet (TWD). *Neurobiol Dis*, 28, 16-29.
- Horrobin, D. F., Glen, A. I. & Vaddadi, K. (1994) The membrane hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Res*, 13, 195-207.

- Horrobin D. F. (1977) Schizophrenia as a prostaglandin deficiency disease. *Lancet* 1, 936-937.
- Huan M., Hamazaki K., Sun Y., Itomura M., Liu H., Kang W., Watanabe S., Terasawa K., and Hamazaki T. (2004) Suicide attempt and n-3 fatty acid levels in red blood cells: a case control study in China. *Biol Psychiatry* 56, 490-496.
- Huang, T. L., Zandi, P. P., Tucker, K. L., Fitzpatrick, A. L., Kuller, L. H., Fried, L. P., Burke, G. L. & Carlson, M. C. (2005) Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE epsilon4. *Neurology*, 65, 1409-14.
- Ikeda, M., Brown, J., Holland, A. J., Fukuhara, R. & Hodges, J. R. (2002) Changes in appetite, food preference, and eating habits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73, 371-6.
- Ikemoto, A., Ohishi, M., Sato, Y., Hata, N., Misawa, Y., Fujii, Y. & Okuyama, H. (2001) Reversibility of n-3 fatty acid deficiency-induced alterations of learning behavior in the rat: level of n-6 fatty acids as another critical factor. *J Lipid Res*, 42, 1655-63.
- In 'T Veld, B. A., Ruitenbergh, A., Hofman, A., Launer, L. J., Van Duijn, C. M., Stijnen, T., Breteler, M. M. B. & Stricker, B. H. C. (2001) Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 345, 1515-21.
- Innis, S. M. & De La Presa Owens, S. (2001) Dietary fatty acid composition in pregnancy alters neurite membrane fatty acids and dopamine in newborn rat brain. *J Nutr*, 131, 118-22.
- Iribarren C., Markovitz J. H., Jacobs D. R., Jr., Schreiner P. J., Daviglius M., and Hibbeln J. R. (2004) Dietary intake of n-3, n-6 fatty acids and fish: relationship with hostility in young adults--the CARDIA study. *Eur J Clin Nutr* 58, 24-31.
- Issa, A. M., Mojica, W. A., Morton, S. C., Traina, S., Newberry, S. J., Hilton, L. G., Garland, R. H. & Maclean, C. H. (2006) The efficacy of omega-3 fatty acids on cognitive function in aging and dementia: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 21, 88-96.
- Itomura M., Hamazaki K., Sawazaki S., Kobayashi M., Terasawa K., Watanabe S., and Hamazaki T. (2005) The effect of fish oil on physical aggression in schoolchildren--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Nutr Biochem* 16, 163-171.
- Jazayeri S., Tehrani-Doost M., Keshavarz S. A., Hosseini M., Djazayeri A., Amini H., Jalali M., and Peet M. (2008) Comparison of therapeutic effects of omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid and fluoxetine, separately and in combination, in major depressive disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 42, 192-198.
- Jensen J. E., Miller J., Williamson P. C., Neufeld R. W., Menon R. S., Malla A., Manchanda R., Schaefer B., Densmore M., and Drost D. J. (2004) Focal changes in brain energy and phospholipid metabolism in first-episode schizophrenia: 31P-MRS chemical shift imaging study at 4 Tesla. *Br J Psychiatry* 184, 409-415.
- Jensen, M. M., Skarsfeldt, T. & Hoy, C. E. (1996) Correlation between level of (n - 3) polyunsaturated fatty acids in brain phospholipids and learning ability in rats. A multiple generation study. *Biochim Biophys Acta*, 1300, 203-9.
- Johnson, M., Ostlund, S., Fransson, G., Kadesjo, B. & Gillberg, C. (2009) Omega-3/omega-6 fatty acids for attention deficit hyperactivity disorder: a randomized placebo-controlled trial in children and adolescents. *J Atten Disord*, 12, 394-401.
- Johnson S. M. and Hollander E. (2003) Evidence that eicosapentaenoic acid is effective in treating autism. *J Clin Psychiatry* 64, 848-849.
- Joshi K., Lad S., Kale M., Patwardhan B., Mahadik S. P., Patni B., Chaudhary A., Bhavne S., and Pandit A. (2006) Supplementation with flax oil and vitamin C improves the outcome of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 74, 17-21.
- Julvez J., Ribas-Fito N., Fornes M., Garcia-Esteban R., Torrent M., and Sunyer J. (2007) Attention behaviour and hyperactivity at age 4 and duration of breast-feeding. *Acta Paediatr* 96, 842-847.
- Kalmijn, S., Feskens, E. J., Launer, L. J. & Kromhout, D. (1997a) Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am J Epidemiol*, 145, 33-41.
- Kalmijn, S., Launer, L. J., Ott, A., Witteman, J. C., Hofman, A. & Breteler, M. M. (1997b) Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol*, 42, 776-82.
- Kalmijn, S. (2000) Fatty acid intake and the risk of dementia and cognitive decline: a review of clinical and epidemiological studies. *J Nutr, Health & Aging*, 4, 202-7.
- Kalmijn, S. (2004) Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology*, 2004, 275-80.

- Kamphuis M. H., Geerlings M. I., Tijhuis M. A., Kalmijn S., Grobbee D. E., and Kromhout D. (2006) Depression and cardiovascular mortality: a role for n-3 fatty acids? *Am J Clin Nutr* 84, 1513-1517.
- Kawakita, E., Hashimoto, M. & Shido, O. (2006) Docosahexaenoic acid promotes neurogenesis in vitro and in vivo. *Neuroscience*, 139, 991-7.
- Keck P. E., Jr., Mintz J., McElroy S. L., Freeman M. P., Suppes T., Frye M. A., Altshuler L. L., Kupka R., Nolen W. A., Leverich G. S., Denicoff K. D., Grunze H., Duan N., and Post R. M. (2006) Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentanoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 60, 1020-1022.
- Khan M. M., Evans D. R., Gunna V., Scheffer R. E., Parikh V. V., and Mahadik S. P. (2002) Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics. *Schizophr Res* 58, 1-10.
- Kiecolt-Glaser J. K., Belury M. A., Porter K., Beversdorf D. Q., Lemeshow S., and Glaser R. (2007) Depressive symptoms, omega-6:omega-3 fatty acids, and inflammation in older adults. *Psychosom Med* 69, 217-224.
- Kilander, L., Andren, B., Nyman, H., Lind, L., Boberg, M. & Lithell, H. (1998) Atrial fibrillation is an independent determinant of low cognitive function: a cross-sectional study in elderly men. *Stroke*, 29, 1816-20.
- Kinrys G. (2000) Hypomania associated with omega3 fatty acids. *Arch Gen Psychiatry* 57, 715-716.
- Kitajka, K., Puskas, L. G., Zvara, A., Hackler, L., Jr., Barcelo-Coblijn, G., Yeo, Y. K. & Farkas, T. (2002) The role of n-3 polyunsaturated fatty acids in brain: modulation of rat brain gene expression by dietary n-3 fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99, 2619-24.
- Kobayakawa M., Yamawaki S., Hamazaki K., Akechi T., Inagaki M., and Uchitomi Y. (2005) Levels of omega-3 fatty acid in serum phospholipids and depression in patients with lung cancer. *Br J Cancer*. 93, 1329-33.
- Kodas, E., Vancassel, S., Lejeune, B., Guilloteau, D. & Chalon, S. (2002) Reversibility of n-3 fatty acid deficiency-induced changes in dopaminergic neurotransmission in rats: critical role of developmental stage. *J Lipid Res*, 43, 1209-19.
- Kodas, E., Galineau, L., Bodard, S., Vancassel, S., Guilloteau, D., Besnard, J. C. & Chalon, S. (2004) Serotonergic neurotransmission is affected by n-3 polyunsaturated fatty acids in the rat. *J Neurochem*, 89, 695-702.
- Krabbendam L., Bakker E., Hornstra G., and van Os J. (2006) Relationship between DHA status at birth and child problem behaviour at 7 years of age. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 76, 29-34
- Kril, J. J., Patel, S., Harding, A. J. & Halliday, G. M. (2002) Patients with vascular dementia due to microvascular pathology have significant hippocampal neuronal loss. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72, 747-51.
- Kuperstein, F., Yakubov, E., Dinerman, P., Gil, S., Eylam, R., Salem, N., Jr. & Yavin, E. (2005) Overexpression of dopamine receptor genes and their products in the postnatal rat brain following maternal n-3 fatty acid dietary deficiency. *J Neurochem*, 95, 1550-62.
- Laitinen, M. H., Ngandu, T., Rovio, S., Helkala, E. L., Uusitalo, U., Viitanen, M., Nissinen, A., Tuomilehto, J., Soininen, H. & Kivipelto, M. (2006) Fat intake at midlife and risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 22, 99-107.
- Lamprey, M. S. & Walker, B. L. (1976) A possible essential role for dietary linolenic acid in the development of the young rat. *J Nutr*, 106, 86-93.
- Lane, R. M. & Farlow, M. R. (2005) Lipid homeostasis and apolipoprotein E in the development and progression of Alzheimer's disease. *J Lipid Res*, 46, 949-68.
- Larrieu, S., Letenneur, L., Helmer, C., Dartigues, J. F. & Barberger-Gateau, P. (2004) Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort. *J Nutr Health Aging*, 8, 150-4.
- Laurin, D., Verreault, R., Lindsay, J., Dewailly, E. & Holub, B. J. (2003) Omega-3 fatty acids and risk of cognitive impairment and dementia. *J Alzheimers Dis*, 5, 315-22.
- Le Moal, M. & Simon, H. (1991) Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiol Rev*, 71, 155-234.
- Leask S. J., Done D. J., Crow T. J., Richards M., and Jones P. B. (2000) No association between breast-feeding and adult psychosis in two national birth cohorts. *Br J Psychiatry* 177, 218-221.
- Lee H. J., Rao J. S., Rapoport S. I., and Bazinet R. P. (2007) Antimanic therapies target brain arachidonic acid signaling: lessons learned about the regulation of brain fatty acid metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 77, 239-246.

- Lepine J. P., Gasquet I., Kovess V., Arbabzadeh-Bouchez S., Negre-Pages L., Nachbaur G., and Gaudin A. F. (2005) [Prevalence and comorbidity of psychiatric disorders in the French general population]. *Encephale* 31, 182-194.
- Lim, G. P., Calon, F., Morihara, T., Yang, F., Teter, B., Ubeda, O., Salem, N., Jr., Frautschy, S. A. & Cole, G. M. (2005) A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model. *J Neurosci*, 25, 3032-40.
- Lim, W. S., Gammack, J. K., Van Niekerk, J. & Dangour, A. D. (2006) Omega 3 fatty acid for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, CD005379.
- Llorente A. M., Jensen C. L., Voigt R. G., Fraley J. K., Berretta M. C., and Heird W. C. (2003) Effect of maternal docosahexaenoic acid supplementation on postpartum depression and information processing. *Am J Obstet Gynecol* 188, 1348-1353.
- Luchsinger, J. A., Tang, M. X., Shea, S. & Mayeux, R. (2002) Caloric intake and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 59, 1258-63.
- Lukiw, W. J., Cui, J. G., Marcheselli, V. L., Bodker, M., Botkjaer, A., Gotlinger, K., Serhan, C. N. & Bazan, N. G. (2005) A role for docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease. *J Clin Invest*, 115, 2774-83.
- Ma, D., Lu, L., Boneva, N. B., Warashina, S., Kaplamadzhiev, D. B., Mori, Y., Nakaya, M. A., Kikuchi, M., Tonchev, A. B., Okano, H. & Yamashima, T. (2008) Expression of free fatty acid receptor GPR40 in the neurogenic niche of adult monkey hippocampus. *Hippocampus*, 18, 326-33.
- Ma, Q. L., Teter, B., Ubeda, O. J., Morihara, T., Dhoot, D., Nyby, M. D., Tuck, M. L., Frautschy, S. A. & Cole, G. M. (2007) Omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid increases SorLA/LR11, a sorting protein with reduced expression in sporadic Alzheimer's disease (AD): relevance to AD prevention. *J Neurosci*, 27, 14299-307.
- Maclean, C. H., Issa, A. M., Newberry, S. J., Mojica, W. A., Morton, S. C., Garland, R. H., Hilton, L. G., Traina, S. B. & Shekelle, P. G. (2005) Effects of omega-3 fatty acids on cognitive function with aging, dementia, and neurological diseases. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*, 1-3.
- Maes M., Christophe A., Bosmans E., Lin A., and Neels H. (2000a) In humans, serum polyunsaturated fatty acid levels predict the response of proinflammatory cytokines to psychologic stress. *Biol Psychiatry* 47, 910-920.
- Maes M., Christophe A., Delanghe J., Altamura C., Neels H., and Meltzer H. Y. (1999) Lowered omega3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatry Res* 85, 275-291.
- Maes M., De Vos N., Pioli R., Demedts P., Wauters A., Neels H., and Christophe A. (2000b) Lower serum vitamin E concentrations in major depression. Another marker of lowered antioxidant defenses in that illness. *J Affect Disord* 58, 241-246.
- Maes M., Smith R., Christophe A., Cosyns P., Desnyder R., and Meltzer H. (1996) Fatty acid composition in major depression: decreased omega 3 fractions in cholesteryl esters and increased C20: 4 omega 6/C20:5 omega 3 ratio in cholesteryl esters and phospholipids. *J Affect Disord* 38, 35-46.
- Mamalakis G., Jansen E., Cremers H., Kiriakakis M., Tsibinos G., and Kafatos A. (2006a) Depression and adipose and serum cholesteryl ester polyunsaturated fatty acids in the survivors of the seven countries study population of Crete. *Eur J Clin Nutr* 60, 1016-1023.
- Mamalakis G., Kalogeropoulos N., Andrikopoulos N., Hatzis C., Kromhout D., Moschandreas J., and Kafatos A. (2006b) Depression and long chain n-3 fatty acids in adipose tissue in adults from Crete. *Eur J Clin Nutr* 60, 882-888.
- Mamalakis G., Kiriakakis M., Tsibinos G., Hatzis C., Flouri S., Mantzoros C., and Kafatos A. (2006c) Depression and serum adiponectin and adipose omega-3 and omega-6 fatty acids in adolescents. *Pharmacol Biochem Behav.* 85, 474-9.
- Mamalakis G., Kiriakakis M., Tsibinos G., Jansen E., Cremers H., Strien C., Hatzis C., Moschandreas J., Linardakis M., Kromhout D., and Kafatos A. (2008) Lack of an association of depression with n-3 polyunsaturated fatty acids in adipose tissue and serum phospholipids in healthy adults. *Pharmacol Biochem Behav* 89, 6-10.
- Mamalakis G., Kiriakakis M., Tsibinos G., and Kafatos A. (2004a) Depression and adipose polyunsaturated fatty acids in an adolescent group. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 71, 289-294.
- Mamalakis G., Kiriakakis M., Tsibinos G., and Kafatos A. (2004b) Depression and adipose polyunsaturated fatty acids in the survivors of the seven countries study population of Crete. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 70, 495-501.
- Mamalakis G., Tornaritis M., and Kafatos A. (2002) Depression and adipose essential polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 67, 311-318.

- Manzato, E., Roselli Della Rovere, G., Zambon, S., Romanato, G., Corti, M. C., Sartori, L., Baggio, G. & Crepaldi, G. (2003) Cognitive functions are not affected by dietary fatty acids in elderly subjects in the Pro.V.A. study population. *Aging Clin Exp Res*, 15, 83-6.
- Marangell L. B., Martinez J. M., Zboyan H. A., Kertz B., Kim H. F., and Puryear L. J. (2003) A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 160, 996-998.
- Mattson, M. P. (2004) Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature*, 430, 631-9.
- Mazza, M., Pomponi, M., Janiri, L., Bria, P. & Mazza, S. (2007) Omega-3 fatty acids et antioxydants in neurological et psychiatric diseases: An overview. *Progress Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31, 12-26.
- McCreadie R. G. (1997) The Nithsdale Schizophrenia Surveys. 16. Breast-feeding and schizophrenia: preliminary results and hypotheses. *Br J Psychiatry* 170, 334-337.
- McGrath J. J. (2006) Variations in the incidence of schizophrenia: data versus dogma. *Schizophr Bull* 32, 195-197.
- McNamara R. K., Hahn C. G., Jandacek R., Rider T., Tso P., Stanford K. E., and Richtand N. M. (2006) Selective Deficits in the Omega-3 Fatty Acid Docosahexaenoic Acid in the Postmortem Orbitofrontal Cortex of Patients with Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry*, 62, 17-24.
- Mills, D. E., Ward, R. P. & Young, C. (1988) Effects of prenatal and early postnatal fatty acid supplementation on behavior. *Nutr Res*, 8, 273-86.
- Mirnikjoo, B., Brown, S. E., Kim, H. F., Marangell, L. B., Sweatt, J. D. & Weeber, E. J. (2001) Protein kinase inhibition by omega-3 fatty acids. *J Biol Chem*, 276, 10888-96.
- Mitchell, E. A., Aman, M. G., Turbott, S. H. & Manku, M. (1987) Clinical characteristics et serum essential fatty acid levels in hyperactive children. *Clin.Pediatr.(Phila)*, 26, 406-411.
- Miyake Y., Sasaki S., Yokoyama T., Tanaka K., Ohya Y., Fukushima W., Saito K., Ohfuji S., Kiyohara C., and Hirota Y. (2006a) Risk of postpartum depression in relation to dietary fish and fat intake in Japan: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Psychol Med* 36, 1727-1735.
- Miyake Y., Sasaki S., Yokoyama T., Tanaka K., Ohya Y., Fukushima W., Saito K., Ohfuji S., Kiyohara C., and Hirota Y. (2006b) Risk of postpartum depression in relation to dietary fish and fat intake in Japan: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Psychol Med* 36, 1727-1735.
- Moriguchi, T., Loewke, J., Garrison, M., Catalan, J. N. & Salem, N., Jr. (2001) Reversal of docosahexaenoic acid deficiency in the rat brain, retina, liver, and serum. *J Lipid Res*, 42, 419-27.
- Moriguchi, T. & Salem, N., Jr. (2003) Recovery of brain docosahexaenoate leads to recovery of spatial task performance. *J Neurochem*, 87, 297-309.
- Morris, M. C., Evans, D. A., Bienias, J. L., Tangney, C. C., Bennett, D. A., Wilson, R. S., Aggarwal, N. & Schneider, J. (2003) Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 60, 940-6.
- Nakashima, Y., Yuasa, S., Hukamizu, Y., Okuyama, H., Ohhara, T., Kameyama, T. & Nabeshima, T. (1993) Effect of a high linoleate and a high α -linolenate diet on general behavior and drug sensitivity in mice. *J Lipid Res*, 34, 239-47.
- Nemets B., Stahl Z., and Belmaker R. H. (2002) Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry* 159, 477-479.
- Nemets H., Nemets B., Apter A., Bracha Z., and Belmaker R. H. (2006) Omega-3 treatment of childhood depression: a controlled, double-blind pilot study. *Am J Psychiatry* 163, 1098-1100.
- Ness A. R., Gallacher J. E., Bennett P. D., Gunnell D. J., Rogers P. J., Kessler D., and Burr M. L. (2003) Advice to eat fish and mood: a randomised controlled trial in men with angina. *Nutr Neurosci* 6, 63-65.
- Neuringer, M., Anderson, G. J. & Connor, W. E. (1988) The essentiality of n-3 fatty acids for the development and function of the retina and brain. *Annu Rev Nutr*, 8, 517-41.
- Noaghiul S. and Hibbeln J. R. (2003) Cross-national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorders. *Am J Psychiatry* 160, 2222-2227.
- Nurk, E., Drevon, C. A., Refsum, H., Solvoll, K., Vollset, S. E., Nygard, O., Nygaard, H. A., Engedal, K., Tell, G. S. & Smith, A. D. (2007) Cognitive performance among the elderly and dietary fish intake: the Hordaland Health Study. *Am J Clin Nutr*, 86, 1470-8.
- O'connell, J. E., Gray, C. S., French, J. M. & Robertson, I. H. (1998) Atrial fibrillation and cognitive function: case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 65, 386-9.
- Oksman, M., Iivonen, H., Högges, E., Amtul, Z., Penke, B., Leenders, I., Broersen, L., Lutjohann, D., Hartmann, T. & Tanila, H. (2006) Impact of different saturated fatty acid, polyunsaturated fatty

- acid and cholesterol containing diets on beta-amyloid accumulation in APP/PS1 transgenic mice. *Neurobiol Dis*, 23, 563-72.
- Ott, A., Breteler, M. M., De Bruyne, M. C., Van Harskamp, F., Grobbee, D. E. & Hofman, A. (1997) Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke*, 28, 316-21.
- Otto S. J., de Groot R. H., and Hornstra G. (2003) Increased risk of postpartum depressive symptoms is associated with slower normalization after pregnancy of the functional docosahexaenoic acid status. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 69, 237-243.
- Ownby R. L., Crocco E., Acevedo A., John V., and Loewenstein D. (2006) Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 63, 530-538.
- Parker G. B., Heruc G. A., Hilton T. M., Olley A., Brotchie H., Hadzi-Pavlovic D., Friend C., Walsh W. F., and Stocker R. (2006) Low levels of docosahexaenoic acid identified in acute coronary syndrome patients with depression. *Psychiatry Res* 141, 279-286.
- Peet M. and Horrobin D. F. (2002a) A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms. *J Psychiatr Res* 36, 7-18.
- Peet M. and Horrobin D. F. (2002b) A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch Gen Psychiatry* 59, 913-919.
- Peet M., Murphy B., Shay J., and Horrobin D. (1998) Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry* 43, 315-319.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G. & Kokmen, E. (1999) Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56, 303-8.
- Polanczyk G., de Lima M. S., Horta B. L., Biederman J., and Rohde L. A. (2007) The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 164, 942-948.
- Ponizovsky A. M., Barshtein G., and Bergelson L. D. (2003) Biochemical alterations of erythrocytes as an indicator of mental disorders: an overview. *Harv Rev Psychiatry* 11, 317-332.
- Portet, F., Ousset, P. J., Visser, P. J., Frisoni, G. B., Nobili, F., Scheltens, P., Vellas, B. & Touchon, J. (2006) Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77, 714-8.
- Prasad, M. R., Lovell, M. A., Yatin, M., Dhillon, H. & Markesbery, W. R. (1998) Regional membrane phospholipid alterations in Alzheimer's disease. *Neurochem Res*, 23, 81-8.
- Puri B. K., Ross B. M., and Treasaden I. H. (2008) Increased levels of ethane, a non-invasive, quantitative, direct marker of n-3 lipid peroxidation, in the breath of patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32, 858-862.
- Raeder M. B., Steen V. M., Vollset S. E., and Bjelland I. (2006) Associations between cod liver oil use and symptoms of depression: The Hordaland Health Study. *J Affect Disord*. 101, 245-9.
- Ranjekar P. K., Hinge A., Hegde M. V., Ghate M., Kale A., Sitasawad S., Wagh U. V., Debsikdar V. B., and Mahadik S. P. (2003) Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Res* 121, 109-122.
- Raffaitin, C., Gin, H., Empana, J. P., Helmer, C., Berr, C., Tzourio, C., Portet, F., Dartigues, J. F., Alperovitch, A. & Barberger-Gateau, P. (2009) Metabolic syndrome and risk for incident Alzheimer's disease or vascular dementia: the Three-City Study. *Diabetes Care*, 32, 169-74.
- Rastas, S., Verkkoniemi, A., Polvikoski, T., Juva, K., Niinisto, L., Mattila, K., Lansimies, E., Pirttila, T. & Sulkava, R. (2007) Atrial fibrillation, stroke, and cognition: a longitudinal population-based study of people aged 85 and older. *Stroke*, 38, 1454-60.
- Razay, G., Vreugdenhil, A. & Wilcock, G. (2007) The metabolic syndrome and Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 64, 93-6.
- Rees A. M., Austin M. P., and Parker G. B. (2008) Omega-3 fatty acids as a treatment for perinatal depression: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry* 42, 199-205.
- Reisbick, S. & Neuringer, M. (1997) Omega-3 fatty acid deficiency and behaviour: a critical review and directions for futur research. In: Press, H. (Ed.) *Handbook of essential fatty acid biology*. S. Yehuda and D.I. Mostfisky. Totowa, NJ
- Richardson, A. J. & Puri, B. K. (2002) A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in

- children with specific learning difficulties. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26, 233-9.
- Richardson, A. J. & Montgomery, P. (2005) The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics*, 115, 1360-6.
- Rogers P. J., Appleton K. M., Kessler D., Peters T. J., Gunnell D., Hayward R. C., Heatherley S. V., Christian L. M., McNaughton S. A., and Ness A. R. (2008) No effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid (EPA and DHA) supplementation on depressed mood and cognitive function: a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 99, 421-431.
- Ross B. M., Hudson C., Erlich J., Warsh J. J., and Kish S. J. (1997) Increased phospholipid breakdown in schizophrenia. Evidence for the involvement of a calcium-independent phospholipase A2. *Arch Gen Psychiatry* 54, 487-494.
- Ross B. M., McKenzie I., Glen I., and Bennett C. P. (2003) Increased levels of ethane, a non-invasive marker of n-3 fatty acid oxidation, in breath of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nutr Neurosci* 6, 277-281.
- Ross B. M., Turenne S., Moszczynska A., Warsh J. J., and Kish S. J. (1999) Differential alteration of phospholipase A2 activities in brains of patients with schizophrenia. *Brain Res* 821, 407-413.
- Rudin D. O. (1981) The major psychoses and neuroses as omega-3 essential fatty acid deficiency syndrome: substrate pellagra. *Biol Psychiatry* 16, 837-850.
- Sanchez-Villegas A., Henriquez P., Figueiras A., Ortuno F., Lahortiga F., and Martinez-Gonzalez M. A. (2007) Long chain omega-3 fatty acids intake, fish consumption and mental disorders in the SUN cohort study. *Eur J Nutr* 46, 337-346.
- Sarri K. O., Linardakis M., Tzanakis N., and Kafatos A. G. (2008) Adipose DHA inversely associated with depression as measured by the Beck Depression Inventory. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 78, 117-122
- Sasaki T., Okazaki Y., Akaho R., Masui K., Harada S., Lee I., Takazawa S., Takahashi S., Iida S., and Takakuwa M. (2000) Type of feeding during infancy and later development of schizophrenia. *Schizophr Res* 42, 79-82.
- Schultz S. T., Klonoff-Cohen H. S., Wingard D. L., Akshoomoff N. A., Macera C. A., Ji M., and Bacher C. (2006) Breastfeeding, infant formula supplementation, and Autistic Disorder: the results of a parent survey. *Int Breastfeed J* 1, 16.
- Selkoe, D. J. (2001) Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev*, 81, 741-66.
- Selkoe, D. J. (2002) Deciphering the genesis and fate of amyloid beta-protein yields novel therapies for Alzheimer disease. *J Clin Invest*, 110, 1375-81.
- Shepherd, C. E., Thiel, E., Mccann, H., Harding, A. J. & Halliday, G. M. (2000) Cortical inflammation in Alzheimer disease but not dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol*, 57, 817-22.
- Silvers K. M. and Scott K. M. (2002) Fish consumption and self-reported physical and mental health status. *Public Health Nutr* 5, 427-431.
- Silvers K. M., Woolley C. C., Hamilton F. C., Watts P. M., and Watson R. A. (2005) Randomised double-blind placebo-controlled trial of fish oil in the treatment of depression. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 72, 211-218.
- Simon, H., Scatton, B. & Moal, M. L. (1980) Dopaminergic A10 neurones are involved in cognitive functions. *Nature*, 286, 150-1.
- Sinn, N. & Bryan, J. (2007) Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on learning and behavior problems associated with child ADHD. *J Dev Behav Pediatr*, 28, 82-91.
- Skinner, E. R., Watt, C., Besson, J. A. & Best, P. V. (1993) Differences in the fatty acid composition of the grey and white matter of different regions of the brains of patients with Alzheimer's disease and control subjects. *Brain*, 116, 717-25.
- Skosnik P. D. and Yao J. K. (2003) From membrane phospholipid defects to altered neurotransmission: is arachidonic acid a nexus in the pathophysiology of schizophrenia? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 69, 367-384.
- Sliwinski S., Croonenberghs J., Christophe A., Deboutte D., and Maes M. (2006) Polyunsaturated fatty acids: do they have a role in the pathophysiology of autism? *Neuro Endocrinol Lett* 27, 465-471.
- Snowdon, D. A., Greiner, L. H., Mortimer, J. A., Riley, K. P., Greiner, P. A. & Markesbery, W. R. (1997) Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA*, 277, 813-7.
- Soderberg, M., Edlund, C., Kristensson, K. & Dallner, G. (1991) Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease. *Lipids*, 26, 421-5.

- Solfrizzi, V., Panza, F., Torres, F., Mastroianni, F., Del Parigi, A., Venezia, A. & Capurso, A. (1999) High monounsaturated fatty acids intake protects against age-related cognitive decline. *Neurology*, 52, 1563-9.
- Solfrizzi, V., D'introno, A., Colacicco, A. M., Capurso, C., Del Parigi, A., Capurso, S., Gadaleta, A., Capurso, A. & Panza, F. (2005) Dietary fatty acids intake: possible role in cognitive decline and dementia. *Exp Gerontol*, 40, 257-70.
- Solfrizzi, V., Colacicco, A. M., D'introno, A., Capurso, C., Del Parigi, A., Capurso, S. A., Argentieri, G., Capurso, A. & Panza, F. (2006) Dietary fatty acids intakes and rate of mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Exp Gerontol*, 41, 619-27.
- Sorensen H. J., Mortensen E. L., Reinisch J. M., and Mednick S. A. (2005) Breastfeeding and risk of schizophrenia in the Copenhagen Perinatal Cohort. *Acta Psychiatr Scand* 112, 26-29.
- Sorgi P. J., Hallowell E. M., Hutchins H. L., and Sears B. (2007) Effects of an open-label pilot study with high-dose EPA/DHA concentrates on plasma phospholipids and behavior in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nutr J* 6, 16.
- Stevens L., Zhang W., Peck L., Kuczek T., Grevstad N., Mahon A., Zentall S. S., Arnold L. E., and Burgess J. R. (2003) EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids* 38, 1007-1021.
- Stevens, L. J., Zentall, S. S., Deck, J. L., Abate, M. L., Watkins, B. A., Lipp, S. R. & Burgess, J. R. (1995) Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr*, 62, 761-8.
- Stoll A. L., Severus W. E., Freeman M. P., Rueter S., Zboyan H. A., Diamond E., Cress K. K., and Marangell L. B. (1999) Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 56, 407-412.
- Su K. P., Huang S. Y., Chiu T. H., Huang K. C., Huang C. L., Chang H. C., and Pariante C. M. (2008) Omega-3 Fatty Acids for Major Depressive Disorder During Pregnancy: Results From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychiatry* e1-e8.
- Sublette M. E., Bosetti F., DeMar J. C., Ma K., Bell J. M., Fagin-Jones S., Russ M. J., and Rapoport S. I. (2007) Plasma free polyunsaturated fatty acid levels are associated with symptom severity in acute mania. *Bipolar Disord* 9, 759-765.
- Sublette M. E., Hibbeln J. R., Galfalvy H., Oquendo M. A., and Mann J. J. (2006) Omega-3 polyunsaturated essential fatty acid status as a predictor of future suicide risk. *Am J Psychiatry* 163, 1100-1102.
- Suzuki S., Akechi T., Kobayashi M., Taniguchi K., Goto K., Sasaki S., Tsugane S., Nishiwaki Y., Miyaoka H., and Uchitomi Y. (2004) Daily omega-3 fatty acid intake and depression in Japanese patients with newly diagnosed lung cancer. *Br J Cancer* 90, 787-793.
- Taghzouti, K., Simon, H., Louilot, A., Herman, J. P. & Le Moal, M. (1985) Behavioral study after local injection of 6-hydroxydopamine into the nucleus accumbens in the rat. *Brain Res*, 344, 9-20.
- Takeuchi, T., Iwanaga, M. & Harada, E. (2003) Possible regulatory mechanism of DHA-induced anti-stress reaction in rats. *Brain Res*, 964, 136-43.
- Tanskanen A., Hibbeln J. R., Hintikka J., Haatainen K., Honkalampi K., and Viinamaki H. (2001a) Fish consumption, depression, and suicidality in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 58, 512-513.
- Tanskanen A., Hibbeln J. R., Tuomilehto J., Uutela A., Haukkala A., Viinamaki H., Lehtonen J., and Vartiainen E. (2001b) Fish consumption and depressive symptoms in the general population in Finland. *Psychiatr Serv* 52, 529-531.
- Terano, T., Fujishiro, S., Ban, T., Yamamoto, K., Tanaka, T., Noguchi, Y., Tamura, Y., Yazawa, K. & Hirayama, T. (1999) Docosahexaenoic acid supplementation improves the moderately severe dementia from thrombotic cerebrovascular diseases. *Lipids*, 34 Suppl, S345-6.
- Tiemeier H., van Tuijl H. R., Hofman A., Kiliaan A. J., and Breteler M. M. (2003) Plasma fatty acid composition and depression are associated in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 78, 40-46.
- Timonen M., Horrobin D., Jokelainen J., Laitinen J., Herva A., and Räsänen P. (2004) Fish consumption and depression : the Northern Finland 1966 birth cohort study. *J Affect Disord*.
- Tully, A. M., Roche, H. M., Doyle, R., Fallon, C., Bruce, I., Lawlor, B., Coakley, D. & Gibney, M. J. (2003) Low serum cholesteryl ester-docosahexaenoic acid levels in Alzheimer's disease: a case-control study. *Br J Nutr*, 89, 483-9.
- Ustun T. B., Ayuso-Mateos J. L., Chatterji S., Mathers C., and Murray C. J. (2004) Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 184, 386-392.
- Vaisman, N., Kaysar, N., Zaruk-Adasha, Y., Pelled, D., Brichon, G., Zwingelstein, G. & Bodenec, J. (2008) Correlation between changes in blood fatty acid composition and visual sustained

- attention performance in children with inattention: effect of dietary n-3 fatty acids containing phospholipids. *Am J Clin Nutr*, 87, 1170-80.
- Van De Rest, O., Geleijnse, J. M., Kok, F. J., Van Staveren, W. A., Hoefnagels, W. H., Beekman, A. T. & De Groot, L. C. (2008) Effect of fish-oil supplementation on mental well-being in older subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 88, 706-13.
- Van Den Berg, E., Biessels, G. J., De Craen, A. J., Gussekloo, J. & Westendorp, R. G. (2007) The metabolic syndrome is associated with decelerated cognitive decline in the oldest old. *Neurology*, 69, 979-85.
- Van der Kooy K., van Hout H., Marwijk H., Marten H., Stehouwer C., and Beekman A. (2007) Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 22, 613-626.
- Van Gelder, B. M., Tijhuis, M., Kalmijn, S. & Kromhout, D. (2007) Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr*, 85, 1142-7.
- Vancassel, S., Aid, S., Pifferi, F., Morice, E., Nosten-Bertrand, M., Chalon, S. & Laviolle, M. (2005) Cerebral asymmetry and behavioral lateralization in rats chronically lacking n-3 polyunsaturated fatty acids. *Biol Psychiatry*, 58, 805-11.
- Vancassel S., Durand G., Barthelemy C., Lejeune B., Martineau J., Guilloteau D., Andres C., and Chalon S. (2001) Plasma fatty acid levels in autistic children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 65, 1-7.
- Vancassel, S., Leman, S., Hanonick, L., Denis, S., Roger, J., Nollet, M., Bodard, S., Kousignian, I., Belzung, C. & Chalon, S. (2008) n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation reverses stress-induced modifications on brain monoamine levels in mice. *J Lipid Res*, 49, 340-8.
- Vandenbergh, R. & Tournoy, J. (2005) Cognitive aging and Alzheimer's disease. *Postgrad Med J*, 81, 343-52.
- Vanhanen, M., Koivisto, K., Moilanen, L., Helkala, E. L., Hanninen, T., Soininen, H., Kervinen, K., Kesaniemi, Y. A., Laakso, M. & Kuusisto, J. (2006) Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: a population-based study. *Neurology*, 67, 843-7.
- Vassar, R., Bennett, B. D., Babu-Khan, S., Kahn, S., Mendiaz, E. A., Denis, P., Teplow, D. B., Ross, S., Amarante, P., Loeloff, R., Luo, Y., Fisher, S., Fuller, J., Edenson, S., Lile, J., Jarosinski, M. A., Biere, A. L., Curran, E., Burgess, T., Louis, J. C., Collins, F., Treanor, J., Rogers, G. & Citron, M. (1999) Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science*, 286, 735-41.
- Virkkunen M. E., Horrobin D. F., Jenkins D. K., and Manku M. S. (1987) Plasma phospholipid essential fatty acids and prostaglandins in alcoholic, habitually violent, and impulsive offenders. *Biol Psychiatry* 22, 1087-1096.
- Vlad, S. C., Miller, D. R., Kowall, N. W. & Felson, D. T. (2008) Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease. *Neurology*, 70, 1672-7.
- Voigt R. G., Llorente A. M., Jensen C. L., Fraley J. K., Berretta M. C., and Heird W. C. (2001) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* 139, 189-196.
- Wainwright, P. E. (1992) Do essential fatty acids play a role in brain and behavioral development? *Neurosci Biobehav Rev*, 16, 193-205.
- Wang, X., Zhao, X., Mao, Z. Y., Wang, X. M. & Liu, Z. L. (2003) Neuroprotective effect of docosahexaenoic acid on glutamate-induced cytotoxicity in rat hippocampal cultures. *Neuroreport*, 14, 2457-61.
- Williams J. G., Higgins J. P., and Brayne C. E. (2006) Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Arch Dis Child* 91, 8-15.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., Nordberg, A., Backman, L., Albert, M., Almkvist, O., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., De Leon, M., Decarli, C., Erkinjuntti, T., Giacobini, E., Graff, C., Hardy, J., Jack, C., Jorm, A., Ritchie, K., Van Duijn, C., Visser, P. & Petersen, R. C. (2004) Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*, 256, 240-6.
- Xu, W., Qiu, C., Winblad, B. & Fratiglioni, L. (2007) The effect of borderline diabetes on the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Diabetes*, 56, 211-6.
- Yaffe, K., Kanaya, A., Lindquist, K., Simonsick, E. M., Harris, T., Shorr, R. I., Tykavsky, F. A. & Newman, A. B. (2004) The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA*, 292, 2237-42.

- Yamamoto, M., Yamamoto, I., Tanaka, Y. & Ontko, J. A. (1987) Fatty acid metabolism and lipid secretion by perfused livers from rats fed laboratory stock and sucrose-rich diets. *J Lipid Res*, 28, 1156-65.
- Yamamoto, N., Hashimoto, A., Takemoto, Y., Okuyama, H., Nomura, M., Kitajima, R., Togashi, T. & Tamai, Y. (1988) Effect of the dietary α -linolenate/linoleate balance on lipid compositions and learning ability of rats. II. Discrimination process, extinction process, and glycolipid compositions. *J Lipid Res*, 29, 1013-21.
- Yamamoto, N., Okaniwa, Y., Mori, S., Nomura, M. & Okuyama, H. (1991) Effects of a high-linoleate and a high- α -linolenate diet on the learning ability of aged rats. Evidence against an autoxidation-related lipid peroxide theory of aging. *J Gerontol*, 46, B17-22.
- Yamashima, T. (2008) A putative link of PUFA, GPR40 and adult-born hippocampal neurons for memory. *Prog Neurobiol*, 84, 105-15.
- Yankner, B. A. (1996) Mechanisms of neuronal degeneration in Alzheimer's disease. *Neuron*, 16, 921-32.
- Yao J. K., Leonard S., and Reddy R. D. (2000) Membrane phospholipid abnormalities in postmortem brains from schizophrenic patients. *Schizophr Res* 42, 7-17.
- Yao J. K., van Kammen D. P., and Welker J. A. (1994) Red blood cell membrane dynamics in schizophrenia. II. Fatty acid composition. *Schizophr Res* 13, 217-226.
- Yehuda, S., Leprohon-Greenwood, C. E., Dixon, L. M. & Coscina, D. V. (1977) *Effects of essential fatty acids preparation (SR-3) on brain lipids, biochemistry, and behavioral and cognitive functions*, Totowa NJ, Humana Press Inc. Manque le nom de l'éditeur du livre
- Yehuda, S., Leprohon-Greenwood, C. E., Dixon, L. M. & Coscina, D. V. (1986) Effects of dietary fat on pain threshold, thermoregulation and motor activity in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 24, 1775-7.
- Yehuda, S., Rabinovitz, S., Carasso, R. L. & Mostofsky, D. I. (1996) Essential fatty acids preparation (SR-3) improves Alzheimer's patients quality of life. *Int J Neurosci*, 87, 141-9.
- Yonekubo, A., Honda, S., Okano, M., Takahashi, K. & Yamamoto, Y. (1993) Dietary fish oil alters rat milk composition and liver and brain fatty acid composition of fetal and neonatal rats. *J Nutr*, 123, 1703-8.
- Yonekubo, A., Honda, S., Okano, M., Takahashi, K. & Yamamoto, Y. (1994) Effects of dietary fish oil during the fetal and postnatal periods on the learning ability of postnatal rats. *Biosci Biotech Biochem*, 58, 799-801.
- Youyou, A., Durand, G., Pascal, G., Piciotti, M., Dumont, O. & Bourre, J. M. (1986) Recovery of altered fatty acid composition induced by a diet devoid of n-3 fatty acids in myelin, synaptosomes, mitochondria, and microsomes of developing rat brain. *J Neurochem*, 46, 224-8.
- Zanarini M. C. and Frankenburg M. D. (2003) Omega-3 fatty acid treatment of women with borderline personality disorder : a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Psychiatry* 160, 167-169.
- Zekry, D., Duyckaerts, C., Moulia, R., Belmin, J., Geoffre, C., Herrmann, F. & Hauw, J. J. (2002) Degenerative and vascular lesions of the brain have synergistic effects in dementia of the elderly. *Acta Neuropathol*, 103, 481-7.
- Zekry, D., Duyckaerts, C. & Hauw, J. J. (2007) Démences vasculaires et démences mixtes. *Presse Med*, 36, 1469-76.
- Zhang X. Y., Tan Y. L., Cao L. Y., Wu G. Y., Xu Q., Shen Y., and Zhou D. F. (2006) Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophr Res* 81, 291-300.
- Zimmer, L., Hembert, S., Durand, G., Breton, P., Guilloteau, D., Besnard, J. C. & Chalon, S. (1998) Chronic n-3 polyunsaturated fatty acid diet-deficiency acts on dopamine metabolism in the rat frontal cortex: a microdialysis study. *Neurosci Lett*, 240, 177-81.
- Zimmer, L., Durand, G., Guilloteau, D. & Chalon, S. (1999) n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency and dopamine metabolism in the rat frontal cortex. *Lipids*, 34 Suppl, S251.
- Zimmer, L., Delpal, S., Guilloteau, D., Aioun, J., Durand, G. & Chalon, S. (2000a) Chronic n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency alters dopamine vesicle density in the rat frontal cortex. *Neurosci Lett*, 284, 25-8.
- Zimmer, L., Kudas, E., Guilloteau, D., Garreau, L., Besnard, J. & Chalon, S. (2000b) Microdialysis as a tool for in vivo study of dopamine transporter function in rat brains. *J Neurosci Methods*, 103, 137-44.

- Zimmer, L., Vancassel, S., Cantagrel, S., Breton, P., Delamanche, S., Guilloteau, D., Durand, G. & Chalon, S. (2002) The dopamine mesocorticolimbic pathway is affected by deficiency in n-3 polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr*, 75, 662-7.
- Zoroglu S. S., Armutcu F., Ozen S., Gurel A., Sivasli E., Yetkin O., and Meram I. (2004) Increased oxidative stress and altered activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes in autism. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254, 143-147.

5. MODULATION DE LA DEFINITION DES BESOINS PHYSIOLOGIQUES PAR LES CONSIDERATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

5.1. Rôle des AG dans la survenue de l'obésité, du syndrome métabolique et du diabète

En France en 2006-2007, 36 % des femmes et 50 % des hommes adultes de l'étude INCA2 (Enquête Individuelle Nationale des consommations alimentaires 2) présentaient un surpoids ou une obésité (Afssa, 2009). La prévalence du syndrome métabolique en France dans l'étude D.E.S.I.R. (Balkau et al., 2003) est de 7 % (femmes) et 10 % (hommes) dans la population adulte, tandis que celle du diabète de type 2 atteint 4 % dans la population française (Kusnik-Joinville et al., 2008). Bien que 85 % des diabétiques soient obèses ou en surpoids, seuls 20 % des obèses sont diabétiques. Malgré l'absence de filiation systématique entre ces trois maladies, témoignant du rôle de facteurs génétiques modulateurs, il existe une communauté de mécanismes, impliquant l'insulino-résistance. Compte tenu de l'épidémie de ces affections et leur retentissement majeur en termes de santé cardiovasculaire et globale, l'implication des facteurs nutritionnels, notamment la contribution des nutriments lipidiques, mérite considération (Czernichow et al., 2004).

5.1.1. Obésité et surpoids

Il existe un continuum entre surpoids (IMC compris entre 25 et 29,9 kg/m²) et obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) justifiant une approche globale. La distinction entre ces deux états, reste arbitraire dans la mesure où le risque sanitaire pour un IMC < 35 kg/m² dépend davantage de la distribution du tissu adipeux que de la masse adipeuse totale.

a) Aspects quantitatifs

Une mise au point récente (Lecerf, 2008) rappelle que les lipides sont davantage orientés vers le stockage que vers l'oxydation, alors que la capacité de stockage des glucides sous forme de glycogène est très limitée. Toutefois, ce stockage n'a lieu que lorsque les apports énergétiques sont supérieurs aux dépenses énergétiques. Dotée d'une grande palatabilité, peu rassasiants, les lipides peuvent favoriser l'augmentation de la prise alimentaire et donc de l'apport calorique (Donahoo et al., 2008). Ils génèrent en outre une moindre thermogénèse post-prandiale que les autres macronutriments, induisant en suralimentation une faible oxydation lipidique. Un apport lipidique total excessif peut donc accroître le stockage des triglycérides (TG).

Toutefois, les études épidémiologiques ne démontrent pas le rôle de l'apport lipidique dans la survenue de l'obésité, au delà de leur contribution à rendre positive la balance énergétique. Aux Etats-Unis, la prévalence de l'obésité a augmenté de 32 % alors que simultanément l'apport énergétique (AE) moyen baissait de 6 % et l'apport lipidique de 10 % (Heini et Weinsier, 1997, Willett, 1998). Les augmentations parallèles de la sédentarité et de la prévalence de l'obésité (Prentice et Jebb, 1995) pourraient rendre compte de ce paradoxe, comme observé par exemple au Danemark (Lissner et Heitmann, 1995). Toutefois, s'agissant de données écologiques, ces faits ne peuvent être mis en relation causale. Ceci illustre la nécessité de considérer l'AE dans sa globalité ainsi que l'équilibre entre les apports et les dépenses. En outre, l'étude Leeds Fat Study montre que lorsque l'IMC est supérieur à 30 kg/m², il y a 19 fois plus de sujets consommant une alimentation apportant plus de 45 %

de l'AE sous forme de lipides qu'une alimentation apportant moins de 25 % de l'AE sous forme de lipides (Blundell et Macdiarmid, 1997). Chez des enfants de poids normal, il a été montré de façon prospective que le gain de poids, au cours de 6 ans de suivi, ne semble pas lié aux apports lipidiques (Remer et al., 2002). Dans la récente étude prospective EPIC (European Prospective Investigation into Cancer et Nutrition), réalisée auprès de plus de 89 000 sujets, répartis dans 6 cohortes dans lesquelles les apports moyens en lipides variaient de 31,5 à 36,5 % de l'AE, les lipides alimentaires n'étaient pas associés à la variation de poids (Forouhi et al., 2009). Une autre étude a également montré que la prise de poids était indépendante de la consommation de lipides et que le meilleur marqueur prédictif de la prise de poids était l'insulinémie élevée (30 minutes après une hyperglycémie provoquée par voie orale), principalement dans le groupe de faibles consommateurs de lipides (et donc forts consommateurs de glucides) (Chaput et al., 2008).

Par ailleurs, les études ne permettent pas de mettre clairement en évidence que les sujets en surpoids ingèrent plus de lipides que les autres (pour revue Lecerf, 2008).

En ce qui concerne les études d'intervention, il apparaît que la réduction de la part des lipides en dessous de 30 % de l'AE n'entraîne pas de perte de poids significative à long terme. C'est le cas tout d'abord de l'étude WHI (Howard, 2007) qui après 9 ans ne rapporte pas de diminution significative du poids chez la femme. Dans la Women Healthy Lifestyle Project, la réduction du poids observée ne peut être attribuée exclusivement à la réduction des lipides alimentaires, puisque l'étude portait également sur une augmentation de l'activité physique (Wildman et al., 2004, Kuller et al., 2001). D'autres études ont comparé les effets d'une réduction de l'apport lipidique et celle de l'apport glucidique. Ces études montrent que les régimes à teneur en lipides supérieure à 40 % et les régimes hypoglucidiques étaient plus efficaces pour réduire le poids que les régimes hypolipidiques à moins de 30 % (Volek et al., 2001, Gardner et al., 2007). Une autre étude confirme ces observations avec des régimes à plus de 35 % de lipides contre 30 % de lipides (Shai et al., 2008). Ces résultats sont également retrouvés par d'autres auteurs, mais uniquement chez les sujets hyperinsuliniques (Ebbeling et al., 2007).

Dans l'ensemble, pour le contrôle du poids, c'est bien la balance énergétique qui doit être considérée. En situation d'excès d'AE, un régime extrêmement riche en lipides (50 % de l'AE) accroît davantage la masse grasse qu'un régime riche en glucides (60 % de l'AE) (Baba et al., 1999).

Parmi les nouvelles hypothèses complémentaires, la programmation métabolique peut être évoquée pour rendre compte du rôle de la nutrition précoce sur le risque ultérieur d'obésité. Une perturbation de la nutrition au cours d'une période critique du développement (*in utero* ou chez le nourrisson) pourrait affecter la croissance et le développement de différents tissus et organes et prédisposer les individus à développer des maladies métaboliques à l'âge adulte. En effet, les enfants souffrant d'un retard de croissance intra-utérin du fait d'une sous-nutrition, présentent un pourcentage de masse grasse réduit à la naissance (Petersen et al., 1988), mais élevé dans la petite enfance et à l'âge adulte (Albertsson-Wikland et al., 1993, Hediger et al., 1998, Karlberg et Albertsson-Wikland, 1995). Ces enfants ont des risques accrus de développer un diabète ou une obésité (Ong et Dunger, 2004).

b) Aspects qualitatifs

Le rôle de la balance énergétique dans le contrôle du poids n'est cependant pas exclusif, soulevant l'hypothèse du rôle de facteurs nutritionnels qualitatifs tels que la nature des AG. Par exemple, la sédentarité et la surcharge énergétique ne peuvent expliquer à

elles seules l'augmentation de la prévalence d'obésité chez les nourrissons américains âgés de 6 à 11 mois.

Certaines études épidémiologiques suggèrent un rôle particulier des AGS, des AG *trans* et des AGMI (Field et al., 2007) dans la prévalence de l'obésité, mais sans support physiologique et mécanistique. L'étude EPIC rapporte quelques associations faibles uniquement chez les femmes, entre le type d'AG et la variation de poids : la prise de poids est inversement associée à la consommation d'AGS et positivement associée au ratio AGPI/AGS (Forouhi et al., 2009). Par ailleurs, des travaux chez l'adulte montrent une moindre prise de poids suite à la consommation d'AGS à chaîne courte et moyenne par rapport à celle d'AG à longue chaîne, acide linoléique (Han et al., 2007, Nosaka et al., 2003) ou acide oléique (St-Onge et Jones, 2003, St-Onge et Bosarge, 2008). Cette relation peut être attribuée au fort catabolisme hépatique des AGS à chaîne courte et moyenne directement absorbés par la veine porte (St-Onge et al., 2003, Roynette et al., 2008).

Concernant les AGPI, certains auteurs font l'hypothèse d'un effet adipogénique des AGPI n-6, basée notamment sur le parallèle entre l'augmentation de la prévalence de l'obésité et celle de la teneur en LA dans le lait maternel et les préparations pour nourrissons (Ailhaud et al., 2006). En effet, la teneur en cet acide gras a régulièrement augmenté entre 1950 et 1990 dans le lait maternel, atteignant 16 % des AG totaux, alors que la teneur en ALA est restée constante à 1 – 3 % (Ailhaud et al., 2008). Les préparations pour nourrissons ont été, en France, modifiées avec un remplacement partiel de la matière grasse laitière saturée à partir de 1976 (Ailhaud et al., 2006, Ailhaud et Guesnet, 2004) par des AGPI n-6. La revue d'Ailhaud (Ailhaud et al., 2006) reprend l'ensemble des données sur le sujet. Les faits avancés sont de plusieurs ordres :

Sur le plan expérimental

○ In vitro

Les préadipocytes humains en culture sont capables de se différencier en adipocytes fonctionnels en présence de prostacycline. La prostacycline étant dérivée de l'acide arachidonique (AA) (mais pas de l'EPA ou du DHA), ceci montre un rôle des voies de signalisation dépendantes de l'acide arachidonique (AA) dans l'adipoconversion (Ailhaud et al., 2008).

En culture primaire de préadipocytes de porcelets, les AGPI n-6, en particulier l'AA, augmentent l'adipoconversion (différenciation des préadipocytes en adipocytes) tandis que la supplémentation en AGPI n-3 (ALA, EPA et DHA) diminue la prolifération des préadipocytes (Guillevic et al., 2008). De nombreuses autres études *in vitro* ont permis d'établir que les AGPI n-6 exercent des propriétés adipogéniques qui stimulent la différenciation des préadipocytes (pour revue, Ailhaud et al., 2006, Ailhaud et Guesnet, 2004).

Les AGPI n-6 favoriseraient également l'adipoconversion par leur nature d'activateurs ou de ligands de récepteurs nucléaires, les PPARs, qui une fois activés modulent l'expression des gènes dont les produits participent à la synthèse et à la mobilisation des lipides dans l'adipocyte. L'effet adipogénique de l'AA se révèle plus puissant que celui des ligands pharmacologiques agonistes spécifiques des PPARs et que celui des AGS et AGMI (Ailhaud et al., 2008).

○ Chez l'animal

Chez le rat, un régime enrichi en huile de poisson riche en EPA et DHA n'entraîne pas d'obésité (Parrish et al., 1990). De même, un régime hyperlipidique enrichi en ALA chez le rat après sevrage empêche un développement excessif du tissu adipeux (Raclot et al., 1997). Ces données sont compatibles avec les données *in vitro* et expérimentales chez les rongeurs montrant que les AGPI n-3 inhibent la lipogenèse et augmentent la β -oxydation (Ukropec et al., 2003). Un travail récent (Huber et al., 2007) montre que les AGPI-LC n-3

(mais pas les AGPI n-6) s'opposent à l'accroissement du tissu adipeux chez la souris obèse diabétique (db/db) induit par une alimentation hyperlipidique riche en AGS et AGMI.

A contrario, une augmentation de la masse adipeuse est observée chez des sourceaux allaités par des mères nourries pendant quelques générations avec un régime enrichi en LA, cet effet adipogénique étant aboli dans des conditions isoénergétiques par un apport en ALA (Massiera et al., 2003, Okuno et al., 1997). D'autres résultats obtenus chez le souriceau (Javadi et al., 2004) et le raton (Korotkova et al., 2002) suggèrent également le rôle adipogénique joué par le LA et soulignent l'importance du rapport LA/ALA dans le développement précoce du tissu adipeux. Chez le porcelet de 5 jours, une supplémentation en AA à hauteur de 0,5 % des lipides totaux entraîne en 2 semaines une augmentation de 27 % du poids corporel, sans modification de la taille (Weiler, 2000).

L'effet des AGPI n-6 sur l'augmentation de la masse adipeuse pourrait également être médié par les anandamides (dont l'AA est le principal constituant), stimulants de la prise alimentaire (Di Marzo et al., 2007).

Chez l'Homme

Une association positive entre la concentration plasmatique d'AA et le poids corporel de nourrissons de 4 mois a été rapportée (Jensen et al., 1997), de même qu'entre le niveau d'AA du tissu adipeux et l'IMC chez les enfants (Savva et al., 2004). Chez des enfants nés à terme, une supplémentation en ALA à hauteur de 3,2 % des AG totaux (rapport LA/ALA de 4,8) pendant 4 mois entraîne une augmentation du DHA et une diminution de l'AA sériques qui s'accompagnent d'une plus faible prise de poids que celle observée chez les nourrissons supplémentés avec 0,4 % d'ALA (rapport LA/ALA de 44), démontrant ainsi le rôle de ce rapport dans le statut pondéral de l'enfant (Jensen et al., 1997).

En 1966, une étude d'intervention avait proposé en prévention cardiovasculaire le remplacement des AGS par des AGPI, sous forme de LA pendant 5 ans. Cette substitution a conduit à une augmentation du poids dans le groupe intervention alors que le poids du groupe témoin avait diminué (Dayton et al., 1966). Ces résultats suggèrent que le LA exerce un rôle adipogénique même à un âge avancé. Cette hypothèse doit être néanmoins validée par d'autres études d'intervention chez l'Homme.

5.1.2. Le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est défini par l'association de 3 critères parmi les cinq suivants : (1) tour de taille élevé, témoignant d'une adiposité abdo-viscérale, (2) glycémie à jeun élevée ou diabète, (3) triglycéridémie élevée (4) concentration du cholestérol HDL basse, (5) pression artérielle élevée. Bien que les critères qui le définissent soient encore discutés, le syndrome métabolique apparaît comme un facteur de risque de diabète, de stéatose hépatique, de complications cardiovasculaires et de certains cancers.

Sa physiopathologie complexe comprend une insulino-résistance, une baisse de l'adiponectine (une composante inflammatoire), un stress oxydant accru et implique les AG libres circulants. Sa prévalence atteint, selon les études et les pays, 15 à 40 % de la population générale (Castetbon et al., 2008, Hu et al., 2004) ; c'est une étape fréquente vers le diabète de type 2.

L'obésité viscérale, jouant un rôle central dans le syndrome métabolique, est favorisée certes par la sédentarité, les facteurs nutritionnels, mais aussi par le stress via des mécanismes neuroendocriniens. Par exemple, un accroissement de la production de cortisol conduit à une hyperplasie du tissu adipeux périviscéral responsable d'une obésité abdominale.

Sur le plan quantitatif, les études épidémiologiques d'observation ne sont pas concluantes. Seules 2 sur 8 mettent en évidence une corrélation positive entre les apports en lipides totaux et la sensibilité à l'insuline, indépendamment de l'indice de masse corporelle (Maron et al., 1991, Mayer et al., 1993). Les 6 autres études ne montrent aucune corrélation (Parker et al., 1993, Feskens et al., 1994) (Mayer-Davis et al., 1997, Marshall et al., 1997, Mooy et al., 1998, Brunner et al., 2001). Les études d'intervention rassemblées dans le **Tableau 9** montrent que des apports lipidiques totaux compris entre 20 et 40 % de l'AE influencent peu l'insulino-sensibilité. *A contrario*, des études d'intervention montrent une diminution de la sensibilité à l'insuline pour des apports lipidiques supérieurs à 50 % de l'AE.

En ce qui concerne le syndrome métabolique lui-même, une étude transversale (Freire et al., 2005) sur 3 (Brunner et al., 2001, Zhu et al., 2004, Freire et al., 2005) et deux études épidémiologiques longitudinales (Freire et al., 2005, Zhu et al., 2004) ont montré une corrélation positive entre les apports lipidiques et le niveau de risque. Dans ces études, les apports lipidiques des sujets dont le risque était plus élevé étaient supérieurs à 40 % de l'AE. Aucune étude d'intervention suffisamment puissante et de longue durée n'est encore disponible sur le sujet.

Sur le plan qualitatif (nature des AG), 5 études épidémiologiques (Feskens et al., 1994, Maron et al., 1991, Marshall et al., 1997, Mayer et al., 1993, Parker et al., 1993) sur 8 (Brunner et al., 2001, Mayer-Davis et al., 1997, Mooy et al., 1998) montrent, dans des cohortes où les consommations d'AGS étaient élevées, une corrélation positive entre les AGS et l'insulino-résistance. Parmi les études d'intervention, seules 4 études (Christiansen et al., 1997, Paniagua et al., 2007a, Paniagua et al., 2007b, Perez-Jimenez et al., 2001, Vessby et al., 2001) sur 12 (Brynes et al., 2000, Fasching et al., 1996, Heine et al., 1989, Louheranta et al., 1998, Louheranta et al., 1999, Lovejoy et al., 2002, Schwab et al., 1995, Uusitupa et al., 1994) montrent un effet bénéfique de la réduction des AGS au profit des AGMI ou des AGPI. Toutefois, ces études comparent des régimes apportant plus de 20 % de l'AE sous la forme d'AGS à des régimes en apportant environ 10 %.

Très peu de données sont disponibles sur les effets de la nature des différents AG sur le syndrome métabolique. La plupart a porté sur les AGPI-LC n-3 (Krebs et al., 2006, Lindqvist et al., 2007). Aucun essai clinique randomisé en double aveugle de prévention du syndrome métabolique avec des AGPI-LC n-3 n'a encore été publié. Les effets de ces AG sur les triglycérides plasmatiques et la pression artérielle rapportés dans le chapitre cardiovasculaire, laissent prévoir une amélioration du syndrome métabolique. Cette hypothèse est confirmée par une étude conduite chez des patients présentant un syndrome métabolique qui montre en effet une amélioration des marqueurs de risque de ces patients (diminution du cholestérol total, -LDL, des triglycérides, du glucose, de l'homocystéine) (Benito et al., 2006). D'autres travaux préliminaires ont montré que la consommation d'AGPI-LC n-3 réduit la stéatose hépatique qui accompagne le syndrome métabolique (Capanni et al., 2006, Zivkovic et al., 2007).

Tableau 9. Association entre les apports lipidiques totaux et l'insulino-sensibilité (IS) dans les études d'intervention.

Etude	Sujets	N (sexe)	Age IMC	Régime	Durée de suivi	Design de l'étude	Variation de l'IS- Régime RL vs PL
Chen et al., 1988	sains	8 (H) 10 (H)	18-36 ans 65-82 ans	RL :55% L, 30% G, 15%P SL :0%L, 85% G , 15%P	5 jours *2	Non randomisé croisé	↘ (sujets jeunes uniquement ; -30%)
Borkman et al., 1991	sains	8 (H)	37 ans 24 kg/m ²	RL :>45% L, <40% G, PL :<30%L, >50% G	3 sem *2	randomisé croisé	= (-3%)
Swinburn et al., 1991	sains	24 (F/H)	28 ans 36 kg/m ²	RL :50% L, 30% G, 20%P PL :15%L, 70% G , 15%P	2 sem *2	randomisé croisé	= (-2%)
Garg et al., 1992	DT2	8 (H)	63 ans 30 kg/m ²	RL :50% L, 35% G, 15%P PL :25%L, 60% G , 15%P	3 sem *2	randomisé croisé	= (+12%)
Parillo et al., 1992	DT2	10 (F/H)	52 ans 27 kg/m ²	RL :40% L, 40% G, 20%P PL :20%L, 60% G , 20%P	2 sem *2	randomisé croisé	↗(+13%)
Hughes et al., 1995	ITG atcd fam de DT2	20 (F/H)	65 ans 25 à 28 kg/m ²	RL :30% L, 50% G, 20%P PL :20%L, 60% G , 20%P	12 sem	Randomisé + assignation	= (+2%)
Sarkkinen et al., 1996	ITG	31		RL :40% L PL :34%L	8 sem	randomisé	=
Lovejoy et al., 1998	sains	31 (F)	35 ans 31 kg/m ²	RL :50% L, 35% G, 15%P PL :20%L, 55% G , 15%P	3 sem *2	randomisé croisé	↘ (-17%)
Thomsen et al., 1999	sains atcd fam de DT2	16 (F/H)	35 ans 26 kg/m ²	RL :40% L, 40% G, 20%P PL :30%L, 55% G , 15%P	4 sem *2	randomisé croisé	= (-14%)

↘ Diminution de l'insulino-sensibilité, ↗ augmentation de l'insulino-sensibilité, = pas d'effet sur l'insulino-sensibilité
 RL : régime riche en lipides, PL : régime pauvre en lipides, SL : régime sans lipides ; L, lipides ; P, protéines ; G, glucides
 DT2, diabétiques de type 2 ; ITG, intolérants au glucose ; atcd fam, antécédents familiaux

5.1.3. Diabète de type 2

Lorsque l'utilisation du glucose est insuffisante malgré l'hyperinsulinémie secondaire à l'insulinorésistance, l'intolérance au glucose puis le diabète de type 2 s'installent, avec ou sans d'autres composantes du syndrome métabolique, avec ou sans obésité, même si l'association entre ces affections est fréquente. La lipotoxicité et la glucotoxicité sont des processus pathologiques impliqués dans l'insulinopénie qui s'accroît secondairement, toujours associée à l'insulino-résistance. La sédentarité et les facteurs alimentaires sont des facteurs étiopathogéniques bien établis, mais des facteurs génétiques multiples interviennent également dans la survenue du diabète de type 2 (18 loci identifiés).

Plusieurs études épidémiologiques ont évalué le rôle des lipides et des AG. Un grand nombre de travaux a porté sur des critères intermédiaires (insulinémie, insulino-sensibilité, hyperglycémie provoquée par voie orale, glycémie et insulinémie post charge), mais nous n'envisagerons ici que les études ayant considéré le diabète comme critère de jugement terminal.

Deux études prospectives en Suède (Lundgren et al., 1989) et aux Pays-Bas (Feskens et al., 1995) n'ont pas montré de lien entre le risque de survenue de diabète de type 2 et l'apport lipidique total d'une part et le type d'AG consommé d'autre part. Toutefois il n'y avait pas d'ajustement sur les apports en AG, ni sur les facteurs de confusion. Dans la même cohorte aux Pays-Bas et dans une cohorte finlandaise (Paniagua et al., 2007a, Paniagua et al., 2007b), avec un suivi de 20 ans, l'apport total en lipides, en AGS et en AGMI est plus élevé initialement chez ceux qui deviendront diabétiques. Après ajustements (âge, IMC, AE), seul l'apport lipidique total demeure corrélé ($P < 0,05$). L'apport en poisson est, lui, inversement corrélé ($p < 0,05$) à la glycémie, 2 heures après une charge en glucose.

L'étude Nurses Health Study (Salmeron et al., 2001) a évalué le rôle des AG sur une cohorte de 84 204 femmes âgées de 34 à 59 ans suivies pendant 14 ans. La survenue du diabète n'était pas liée aux apports en lipides totaux, en AGS, en AGMI mais était positivement corrélée aux apports en AG *trans* (RR = 1,39 ; IC : 1,15-1,67 ; $P = 0,0006$) et inversement corrélée à l'apport en AGPI (RR = 0,63 ; IC : 0,53-0,76 ; $p < 0,0001$). Dans l'étude Health Professionals Follow-up Study, 42 504 hommes âgés de 40 à 75 ans ont été suivis pendant 12 ans. L'apport lipidique total et en AGS n'était pas non plus associé au risque de survenue de diabète de type 2 (van Dam et al., 2002). Dans une cohorte suédoise de 1860 hommes de plus de 50 ans suivis pendant 10 ans (Vessby et al., 1994), les sujets devenus diabétiques ont des teneurs plus élevées en acide myristique, palmitique, palmitoléique, gamma linoléique (C18:3 n-6) et dihomogammalinoléique (C20:3 n-6) dans les esters de cholestérol plasmatiques et moins élevées en LA comparativement à l'entrée dans l'étude. Dans un modèle de régression logistique, une proportion élevée de C20:3 n-6 reste un contributeur significatif à la survenue de diabète.

L'étude ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) a examiné le lien entre les AG plasmatiques et la survenue du diabète dans une cohorte de 2 909 adultes âgés de 45 à 64 ans suivis pendant 9 ans (Wang et al., 2003). L'incidence du diabète est associée à une teneur accrue en AGS dans les esters de cholestérol ($P = 0,0013$) et dans les phospholipides plasmatiques ($P < 0,0001$). L'incidence du diabète est : (1) positivement associée à la proportion d'acide palmitique, palmitoléique, dihomogammalinoléique et inversement corrélée à la teneur en LA dans les esters de cholestérol et (2), positivement associée à la proportion d'acide palmitique et d'acide stéarique dans les phospholipides.

L'étude Melbourne Collaborative Cohort Study en Australie (Hodge et al., 2007a) est une étude prospective avec étude cas-témoins nichée, concernant 3 737 (346 cas contre

3391 témoins) adultes de 36 – 72 ans suivis pendant 4 ans, dans laquelle les apports en AG et les teneurs en AG des phospholipides plasmatiques ont été analysés. Les teneurs en LA et ALA des phospholipides plasmatiques étaient bien corrélées aux apports alimentaires (Hodge et al., 2007b). L'acide stéarique et l'ensemble des AGS des phospholipides plasmatiques étaient positivement corrélés au risque de diabète (OR : 4,14 (IC : 2,65-6,49 ; P < 0,0001) et 3,76 (IC : 2,43-5,81 ; P < 0,0001), respectivement), alors qu'une corrélation négative était observée pour le LA (OR=0,22 ; IC 0,14-0,36 ; P < 0,0001). Concernant les apports alimentaires en AG, une corrélation cette fois positive est observée entre la survenue du diabète et le LA (OR=1,77 ; IC : 1,19-2,64 ; P = 0,002). Cette contradiction sur le LA ne trouve pas d'explication mais pourrait être liée à sa conversion plus ou moins active en acides gamma- et dihomogamma-linoléique.

Dans une cohorte finlandaise de 895 hommes âgés de 42 à 60 ans suivis pendant 4 ans, la concentration en AGS plasmatiques mesurée à l'entrée de l'étude est plus élevée et celle en LA plus basse chez les sujets qui ont développé un diabète ou une intolérance au glucose (Laaksonen et al., 2002).

Enfin, l'étude Vasterbotten Intervention Programme (Krachler et al., 2008) est une étude cas-témoins (159 contre 291) nichée dans une étude prospective de $5,4 \pm 2,6$ ans. Les AG des phospholipides des membranes erythrocytaires ont été quantifiés. Une proportion élevée de C15:0 et C17:0 (AG marqueurs de la consommation de matière grasse laitière) est associée à une diminution du risque, tandis que des proportions élevées d'acide palmitoléique (C16:1 n-7), d'acide dihomogammalinoléique (C20:3 n-6), d'acide adrénique (C22:4 n-6) sont associées à un risque accru. L'acide linoléique est inversement corrélé au risque de diabète, mais après ajustement, seuls les C15:0, C17:0 et C22:4 n-6 restent des prédicteurs statistiquement significatifs.

En ce qui concerne les AGPI-LC n-3, plusieurs études ont évalué leurs effets sur les facteurs de risque cardiovasculaire chez les diabétiques avec des résultats similaires à ceux des sujets non diabétiques (Friedberg et al., 1998, Hartweg et al., 2007a, Hartweg et al., 2007b, Montori et al., 2000). Il apparaît que les AGPI-LC n-3 n'affectent pas l'équilibre glycémique chez ces patients comme cela a pu être évoqué par le passé.

Ainsi, le risque de survenue de diabète et du syndrome métabolique est inversement corrélé aux teneurs plasmatiques en AG marqueurs de la matière grasse laitière et en LA, alors qu'il est positivement corrélé aux teneurs plasmatiques en AGS (pourtant abondants dans la matière grasse laitière) et en dérivés du LA. Pour expliquer ce paradoxe sur les AGS, rappelons que les AGS tissulaires, contrairement aux AG insaturés, reflètent peu les apports alimentaires.

5.1.4. Conclusion

L'équilibre énergétique est le déterminant essentiel de la prise de poids : l'apport lipidique total peut jouer un rôle en contribuant aux apports énergétiques mais il ne semble pas impliqué dans l'épidémie d'obésité au niveau des populations. Au niveau individuel, des niveaux d'apport supérieurs à 40 % de l'AE peuvent, probablement en interaction avec des facteurs génétiques, favoriser la prise de poids. Par ailleurs, la restriction glucidique entraîne une perte de poids plus efficace que la restriction lipidique. Au niveau qualitatif, il apparaît d'abord que tous les AGS n'ont pas le même effet sur la prise de poids : les AGS à chaîne courte et moyenne n'augmentent pas le poids corporel, voire le réduisent dans certaines conditions, L'excès d'acide linoléique augmenterait le poids. Cet effet est conforté par de nombreuses études chez l'animal, *in vivo* et au niveau de la différenciation adipocytaire et de l'adipogenèse.

En ce qui concerne l'insulino-résistance (et le syndrome métabolique), il apparaît que des apports lipidiques totaux compris entre 20 et 40 % de l'apport énergétique l'influencent peu. Des études suggèrent néanmoins une diminution de la sensibilité à l'insuline pour des apports très élevés, supérieurs à 50 %. De même, plusieurs études épidémiologiques transversales et longitudinales ont mis en évidence une augmentation du risque de syndrome métabolique pour des apports lipidiques dépassant 40 % de l'AE. Sur le plan qualitatif, les données disponibles suggèrent un effet délétère d'apports trop élevés en AGS.

Au total, considérant à la fois l'insulino-résistance, le syndrome métabolique et le diabète, les données disponibles ne démontrent pas l'implication de l'apport lipidique total dès lors qu'il est inférieur à 40 % de l'AE dans le respect de l'équilibre énergétique. De plus, le risque lié à une substitution des lipides par les glucides amène l'Agence à proposer un optimum d'apport en lipides de 30 à 40 % de l'apport énergétique.

5.1.5. Références

- Afssa (2009) Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2) 2006-2007. <http://www.afssa.fr>.
- Ailhaud, G. & Guesnet, P. (2004) Fatty acid composition of fats is an early determinant of childhood obesity: a short review and an opinion. *Obes Rev*, 5, 21-6.
- Ailhaud, G., Massiera, F., Weill, P., Legrand, P., Alessandri, J. M. & Guesnet, P. (2006) Temporal changes in dietary fats: role of n-6 polyunsaturated fatty acids in excessive adipose tissue development and relationship to obesity. *Prog Lipid Res*, 45, 203-36.
- Ailhaud, G., Guesnet, P. & Cunnane, S. C. (2008) An emerging risk factor for obesity: does disequilibrium of polyunsaturated fatty acid metabolism contribute to excessive adipose tissue development? *Br J Nutr*, 100, 461-70.
- Albertsson-Wikland, K., Wennergren, G., Wennergren, M., Vilbergsson, G. & Rosberg, S. (1993) Longitudinal follow-up of growth in children born small for gestational age. *Acta Paediatr*, 82, 438-43.
- Baba, N. H., Sultan, R., Cortas, N. & Habbal, Z. (1999) Diet composition affects weight gain, adiposity et blood parameters in healthy human volunteers. *Nutrition Research*, 19, 1313-1326.
- Balkau, B., Vernay, M., Mhamdi, L., Novak, M., Arondel, D., Vol, S., Tichet, J. & Eschwège, E. (2003) The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. *Diabetes & Metabolism*, 29, 526-32.
- Benito, P., Caballero, J., Moreno, J., Gutierrez-Alcantara, C., Munoz, C., Rojo, G., Garcia, S. & Soriguer, F. C. (2006) Effects of milk enriched with omega-3 fatty acid, oleic acid and folic acid in patients with metabolic syndrome. *Clin Nutr*, 25, 581-7.
- Blundell, J. E. & Macdiarmid, J. I. (1997) Passive overconsumption. Fat intake and short-term energy balance. *Ann N Y Acad Sci*, 827, 392-407.
- Borkman, M., Campbell, L. V., Chisholm, D. J. & Storlien, L. H. (1991) Comparison of the effects on insulin sensitivity of high carbohydrate and high fat diets in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 72, 432-7.
- Brunner, E. J., Wunsch, H. & Marmot, M. G. (2001) What is an optimal diet? Relationship of macronutrient intake to obesity, glucose tolerance, lipoprotein cholesterol levels and the metabolic syndrome in the Whitehall II study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25, 45-53.
- Brynes, A. E., Edwards, C. M., Jadhav, A., Ghatei, M. A., Bloom, S. R. & Frost, G. S. (2000) Diet-induced change in fatty acid composition of plasma triacylglycerols is not associated with change in glucagon-like peptide 1 or insulin sensitivity in people with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*, 72, 1111-8.
- Capanni, M., Calella, F., Biagini, M. R., Genise, S., Raimondi, L., Bedogni, G., Svegliati-Baroni, G., Sofi, F., Milani, S., Abbate, R., Surrenti, C. & Casini, A. (2006) Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*, 23, 1143-51.
- Castetbon, K., Vernay, M., Deschamps, V., Salanave, B., Malon, A. & Hercberg, S. (2008) Situation nutritionnelle en France selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS)-Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006) : prévalences de l'obésité, de l'hypertension artérielle et des dyslipidémies. *Obésité*, 3, 19-26.
- Chaput, J. P., Tremblay, A., Rimm, E. B., Bouchard, C. & Ludwig, D. S. (2008) A novel interaction between dietary composition and insulin secretion: effects on weight gain in the Quebec Family Study. *Am J Clin Nutr*, 87, 303-9.
- Chen, M., Bergman, R. N. & Porte, D., Jr. (1988) Insulin resistance and beta-cell dysfunction in aging: the importance of dietary carbohydrate. *J Clin Endocrinol Metab*, 67, 951-7.
- Christiansen, E., Schnider, S., Palmvig, B., Tauber-Lassen, E. & Pedersen, O. (1997) Intake of a diet high in trans monounsaturated fatty acids or saturated fatty acids. Effects on postprandial insulinemia and glycemia in obese patients with NIDDM. *Diabetes Care*, 20, 881-7.
- Czernichow, S., Bertrais, S., Preziosi, P., Galan, P., Hercberg, S. & Oppert, J. M. (2004) Indicators of abdominal adiposity in middle-aged participants of the SU.VI.MAX study: relationships with educational level, smoking status and physical inactivity. *Diabetes Metab*, 30, 153-9.
- Dayton, S., Hashimoto, S., Dixon, W. & Pearce, M. L. (1966) Composition of lipids in human serum and adipose tissue during prolonged feeding of a diet high in unsaturated fat. *J Lipid Res*, 7, 103-11.

- Di Marzo, V. & Petrosino, S. (2007) Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease. *Curr Opin Lipidol*, 18, 129-40.
- Donahoo, W., Wyatt, H. R., Kriehn, J., Stuh, J., Dong, F., Hosokawa, P., Grunwald, G. K., Johnson, S. L., Peters, J. C. & Hill, J. O. (2008) Dietary fat increases energy intake across the range of typical consumption in the United States. *Obesity (Silver Spring)*, 16, 64-9.
- Ebbeling, C. B., Leidig, M. M., Feldman, H. A., Lovesky, M. M. & Ludwig, D. S. (2007) Effects of a low-glycemic load vs low-fat diet in obese young adults: a randomized trial. *JAMA*, 297, 2092-102.
- Fasching, P., Ratheiser, K., Schneeweiss, B., Rohac, M., Nowotny, P. & Waldhausl, W. (1996) No effect of short-term dietary supplementation of saturated and poly- and monounsaturated fatty acids on insulin secretion and sensitivity in healthy men. *Ann Nutr Metab*, 40, 116-22.
- Feskens, E. J., Loeber, J. G. & Kromhout, D. (1994) Diet and physical activity as determinants of hyperinsulinemia: the Zutphen Elderly Study. *Am J Epidemiol*, 140, 350-60.
- Feskens, E. J., Virtanen, S. M., Rasanen, L., Tuomilehto, J., Stengard, J., Pekkanen, J., Nissinen, A. & Kromhout, D. (1995) Dietary factors determining diabetes and impaired glucose tolerance. A 20-year follow-up of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study. *Diabetes Care*, 18, 1104-12.
- Field, A. E., Willett, W. C., Lissner, L. & Colditz, G. A. (2007) Dietary fat and weight gain among women in the Nurses' Health Study. *Obesity (Silver Spring)*, 15, 967-76.
- Forouhi, N. G., Sharp, S. J., Du, H., Van Der, A. D., Halkjaer, J., Schulze, M. B., Tjonneland, A., Overvad, K., Jakobsen, M. U., Boeing, H., Buijsse, B., Palli, D., Masala, G., Feskens, E. J., Sorensen, T. I. & Wareham, N. J. (2009) Dietary fat intake and subsequent weight change in adults: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohorts. *Am J Clin Nutr*, 90, 1632-41.
- Freire, R. D., Cardoso, M. A., Gimeno, S. G. & Ferreira, S. R. (2005) Dietary fat is associated with metabolic syndrome in Japanese Brazilians. *Diabetes Care*, 28, 1779-85.
- Friedberg, C. E., Janssen, M. J., Heine, R. J. & Grobbee, D. E. (1998) Fish oil and glycemic control in diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care*, 21, 494-500.
- Garg, A., Grundy, S. M. & Unger, R. H. (1992) Comparison of effects of high and low carbohydrate diets on plasma lipoproteins and insulin sensitivity in patients with mild NIDDM. *Diabetes*, 41, 1278-85.
- Gardner, C. D., Kiazand, A., Alhassan, S., Kim, S., Stafford, R. S., Balise, R. R., Kraemer, H. C. & King, A. C. (2007) Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial. *JAMA*, 297, 969-77.
- Guillevic, M., Ezanno, H., Mourot, J. (2008) La nature des AG influence-t-elle l'adipoconversion des préadipocytes en culture primaire chez le porcelet ? *Nutr Clin Métabol*, 21, S25-S53.
- Han, J. R., Deng, B., Sun, J., Chen, C. G., Corkey, B. E., Kirkland, J. L., Ma, J. & Guo, W. (2007) Effects of dietary medium-chain triglyceride on weight loss and insulin sensitivity in a group of moderately overweight free-living type 2 diabetic Chinese subjects. *Metabolism*, 56, 985-91.
- Hartweg, J., Farmer, A. J., Holman, R. R. & Neil, H. A. (2007a) Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on haematological and thrombogenic factors in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50, 250-8.
- Hartweg, J., Farmer, A. J., Perera, R., Holman, R. R. & Neil, H. A. (2007b) Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipoproteins and other emerging lipid cardiovascular risk markers in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50, 1593-602.
- Hediger, M. L., Overpeck, M. D., Kuczmarski, R. J., Mcglynn, A., Maurer, K. R. & Davis, W. W. (1998) Muscularity and fatness of infants and young children born small- or large-for-gestational-age. *Pediatrics*, 102, E60.
- Heine, R. J., Mulder, C., Popp-Snijders, C., Van Der Meer, J. & Van Der Veen, E. A. (1989) Linoleic acid-enriched diet: long-term effects on serum lipoprotein and apolipoprotein concentrations and insulin sensitivity in noninsulin-dependent diabetic patients. *Am J Clin Nutr*, 49, 448-56.
- Heini, A. F. & Weinsier, R. L. (1997) Divergent trends in obesity and fat intake patterns: the American paradox. *Am J Med*, 102, 259-64.
- Hodge, A. M., English, D. R., O'dea, K., Sinclair, A. J., Makrides, M., Gibson, R. A. & Giles, G. G. (2007a) Plasma phospholipid and dietary fatty acids as predictors of type 2 diabetes: interpreting the role of linoleic acid. *Am J Clin Nutr*, 86, 189-97.
- Hodge, A. M., Simpson, J. A., Gibson, R. A., Sinclair, A. J., Makrides, M., O'dea, K., English, D. R. & Giles, G. G. (2007b) Plasma phospholipid fatty acid composition as a biomarker of habitual dietary fat intake in an ethnically diverse cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 17, 415-26.

- Howard, B. V. (2007) Dietary fat and cardiovascular disease: putting the Women's Health Initiative in perspective. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 17, 171-4.
- Hu, G., Qiao, Q., Tuomilehto, J., Balkau, B., Borch-Johnsen, K. & Pyorala, K. (2004) Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*, 164, 1066-76.
- Huber, J., Loffler, M., Bilban, M., Reimers, M., Kadl, A., Todoric, J., Zeyda, M., Geyeregger, R., Schreiner, M., Weichhart, T., Leitinger, N., Waldhausl, W. & Stulnig, T. M. (2007) Prevention of high-fat diet-induced adipose tissue remodeling in obese diabetic mice by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Int J Obes (Lond)*, 31, 1004-13.
- Hughes, V. A., Fiatarone, M. A., Fielding, R. A., Ferrara, C. M., Elahi, D. & Evans, W. J. (1995) Long-term effects of a high-carbohydrate diet and exercise on insulin action in older subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Clin Nutr*, 62, 426-33.
- Javadi, M., Everts, H., Hovenier, R., Kocsis, S., Lankhorst, A. E., Lemmens, A. G., Schonewille, J. T., Terpstra, A. H. & Beynen, A. C. (2004) The effect of six different C18 fatty acids on body fat and energy metabolism in mice. *Br J Nutr*, 92, 391-9.
- Jensen, C. L., Prager, T. C., Fraley, J. K., Chen, H., Anderson, R. E. & Heird, W. C. (1997) Effect of dietary linoleic/ α -linolenic acid ratio on growth and visual function of term infants. *J Pediatr*, 131, 200-9.
- Karlberg, J. & Albertsson-Wikland, K. (1995) Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res*, 38, 733-9.
- Korotkova, M., Gabrielson, B., Lonn, M., Hanson, L. A. & Strandvik, B. (2002) Leptin levels in rat offspring are modified by the ratio of linoleic to α -linolenic acid in the maternal diet. *J Lipid Res*, 43, 1743-9.
- Krachler, B., Norberg, M., Eriksson, J. W., Hallmans, G., Johansson, I., Vessby, B., Weinehall, L. & Lindahl, B. (2008) Fatty acid profile of the erythrocyte membrane preceding development of type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 18, 503-10.
- Krebs, J. D., Browning, L. M., Mclean, N. K., Rothwell, J. L., Mishra, G. D., Moore, C. S. & Jebb, S. A. (2006) Additive benefits of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and weight-loss in the management of cardiovascular disease risk in overweight hyperinsulinaemic women. *Int J Obes (Lond)*, 30, 1535-44.
- Kuller, L. H., Simkin-Silverman, L. R., Wing, R. R., Meilahn, E. N. & Ives, D. G. (2001) Women's Healthy Lifestyle Project: a randomized clinical trial: results at 54 months. *Circulation*, 103, 32-7.
- Kusnik-Joinville, O., Weill, A., Ricordeau, P. & Allemand, H. (2008) Diabète traité en France en 2007 : un taux de prévalence proche de 4% et des disparités géographiques croissantes. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 43, 409-20.
- Laaksonen, D. E., Lakka, T. A., Lakka, H. M., Nyyssonen, K., Rissanen, T., Niskanen, L. K. & Salonen, J. T. (2002) Serum fatty acid composition predicts development of impaired fasting glycaemia and diabetes in middle-aged men. *Diabet Med*, 19, 456-64.
- Lecerf, J.-M. (2008) Apport lipidique et prise de poids. Aspects quantitatifs - Un débat. *Cah Nutr Diétét*, 43, 138-46.
- Lindqvist, H., Langkilde, A. M., Undeland, I., Radendal, T. & Sandberg, A. S. (2007) Herring (*Clupea harengus*) supplemented diet influences risk factors for CVD in overweight subjects. *Eur J Clin Nutr*, 61, 1106-13.
- Lissner, L. & Heitmann, B. L. (1995) Dietary fat and obesity: evidence from epidemiology. *Eur J Clin Nutr*, 49, 79-90.
- Louheranta, A. M., Turpeinen, A. K., Schwab, U. S., Vidgren, H. M., Parviainen, M. T. & Uusitupa, M. I. (1998) A high-stearic acid diet does not impair glucose tolerance and insulin sensitivity in healthy women. *Metabolism*, 47, 529-34.
- Louheranta, A. M., Turpeinen, A. K., Vidgren, H. M., Schwab, U. S. & Uusitupa, M. I. (1999) A high-trans fatty acid diet and insulin sensitivity in young healthy women. *Metabolism*, 48, 870-5.
- Lovejoy, J. C., Windhauser, M. M., Rood, J. C. & de la Bretonne, J. A. (1998) Effect of a controlled high-fat versus low-fat diet on insulin sensitivity and leptin levels in African-American and Caucasian women. *Metabolism*, 47, 1520-4.
- Lovejoy, J. C., Smith, S. R., Champagne, C. M., Most, M. M., Lefevre, M., Delany, J. P., Denkins, Y. M., Rood, J. C., Veldhuis, J. & Bray, G. A. (2002) Effects of diets enriched in saturated (palmitic), monounsaturated (oleic), or trans (elaidic) fatty acids on insulin sensitivity and substrate oxidation in healthy adults. *Diabetes Care*, 25, 1283-8.

- Lundgren, H., Bengtsson, C., Blohme, G., Isaksson, B., Lapidus, L., Lenner, R. A., Saaek, A. & Winther, E. (1989) Dietary habits and incidence of noninsulin-dependent diabetes mellitus in a population study of women in Gothenburg, Sweden. *Am J Clin Nutr*, 49, 708-12.
- Maron, D. J., Fair, J. M. & Haskell, W. L. (1991) Saturated fat intake and insulin resistance in men with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project Investigators and Staff. *Circulation*, 84, 2020-7.
- Marshall, J. A., Bessesen, D. H. & Hamman, R. F. (1997) High saturated fat and low starch and fibre are associated with hyperinsulinaemia in a non-diabetic population: the San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetologia*, 40, 430-8.
- Massiera, F., Saint-Marc, P., Seydoux, J., Murata, T., Kobayashi, T., Narumiya, S., Guesnet, P., Amri, E. Z., Negrel, R. & Ailhaud, G. (2003) Arachidonic acid and prostacyclin signaling promote adipose tissue development: a human health concern? *J Lipid Res*, 44, 271-9.
- Mayer-Davis, E. J., Monaco, J. H., Hoen, H. M., Carmichael, S., Vitolins, M. Z., Rewers, M. J., Haffner, S. M., Ayad, M. F., Bergman, R. N. & Karter, A. J. (1997) Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population: the role of obesity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Am J Clin Nutr*, 65, 79-87.
- Mayer, E. J., Newman, B., Quesenberry, C. P., Jr. & Selby, J. V. (1993) Usual dietary fat intake and insulin concentrations in healthy women twins. *Diabetes Care*, 16, 1459-69.
- Montori, V. M., Farmer, A., Wollan, P. C. & Dinneen, S. F. (2000) Fish oil supplementation in type 2 diabetes: a quantitative systematic review. *Diabetes Care*, 23, 1407-15.
- Mooy, J. M., Grootenhuys, P. A., De Vries, H., Bouter, L. M., Kostense, P. J. & Heine, R. J. (1998) Determinants of specific serum insulin concentrations in a general Caucasian population aged 50 to 74 years (the Hoorn Study). *Diabet Med*, 15, 45-52.
- Nosaka, N., Maki, H., Suzuki, Y., Haruna, H., Ohara, A., Kasai, M., Tsuji, H., Aoyama, T., Okazaki, M., Igarashi, O. & Kondo, K. (2003) Effects of margarine containing medium-chain triacylglycerols on body fat reduction in humans. *J Atheroscler Thromb*, 10, 290-8.
- Okuno, M., Kajiwara, K., Imai, S., Kobayashi, T., Honma, N., Maki, T., Suruga, K., Goda, T., Takase, S., Muto, Y. & Moriwaki, H. (1997) Perilla oil prevents the excessive growth of visceral adipose tissue in rats by down-regulating adipocyte differentiation. *J Nutr*, 127, 1752-7.
- Ong, K. K. & Dunger, D. B. (2004) Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur J Endocrinol*, 151 Suppl 3, U131-9.
- Paniagua, J. A., De La Sacristana, A. G., Sanchez, E., Romero, I., Vidal-Puig, A., Berral, F. J., Escribano, A., Moyano, M. J., Perez-Martinez, P., Lopez-Miranda, J. & Perez-Jimenez, F. (2007a) A MUFA-rich diet improves postprandial glucose, lipid and GLP-1 responses in insulin-resistant subjects. *J Am Coll Nutr*, 26, 434-44.
- Paniagua, J. A., Gallego De La Sacristana, A., Romero, I., Vidal-Puig, A., Latre, J. M., Sanchez, E., Perez-Martinez, P., Lopez-Miranda, J. & Perez-Jimenez, F. (2007b) Monounsaturated fat-rich diet prevents central body fat distribution and decreases postprandial adiponectin expression induced by a carbohydrate-rich diet in insulin-resistant subjects. *Diabetes Care*, 30, 1717-23.
- Parillo, M., Rivellese, A A, Ciardullo, A V, Capaldo, B, Giacco, A, Genovese, S & Riccardi, G (1992) A high-monounsaturated-fat/low-carbohydrate diet improves peripheral insulin sensitivity in non-insulin-dependent diabetic patients. *Metabolism*, 41, 1373-8.
- Parker, D. R., Weiss, S. T., Troisi, R., Cassano, P. A., Vokonas, P. S. & Landsberg, L. (1993) Relationship of dietary saturated fatty acids and body habitus to serum insulin concentrations: the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr*, 58, 129-36.
- Parrish, C. C., Pathy, D. A. & Angel, A. (1990) Dietary fish oils limit adipose tissue hypertrophy in rats. *Metabolism*, 39, 217-9.
- Perez-Jimenez, F., Lopez-Miranda, J., Pinillos, M. D., Gomez, P., Paz-Rojas, E., Montilla, P., Marin, C., Velasco, M. J., Blanco-Molina, A., Jimenez Pereperez, J. A. & Ordovas, J. M. (2001) A Mediterranean and a high-carbohydrate diet improve glucose metabolism in healthy young persons. *Diabetologia*, 44, 2038-43.
- Petersen, S., Gotfredsen, A. & Knudsen, F. U. (1988) Lean body mass in small for gestational age and appropriate for gestational age infants. *J Pediatr*, 113, 886-9.
- Prentice, A. M. & Jebb, S. A. (1995) Obesity in Britain: gluttony or sloth? *BMJ*, 311, 437-9.
- Raclot, T., Groscolas, R., Langin, D. & Ferre, P. (1997) Site-specific regulation of gene expression by n-3 polyunsaturated fatty acids in rat white adipose tissues. *J Lipid Res*, 38, 1963-72.
- Remer, T., Dimitriou, T. & Kersting, M. (2002) Does fat intake explain fatness in healthy children? *Eur J Clin Nutr*, 56, 1046-7.

- Roynette, C. E., Rudkowska, I., Nakhasi, D. K. & Jones, P. J. (2008) Structured medium and long chain triglycerides show short-term increases in fat oxidation, but no changes in adiposity in men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 18, 298-305.
- Salmeron, J., Hu, F. B., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Rimm, E. B. & Willett, W. C. (2001) Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr*, 73, 1019-26.
- Sarkkinen, E., Schwab, U., Niskanen, L., Hannuksela, M., Savolainen, M., Kervinen, K., Kesaniemi, A & Uusitupa, M I (1996) The effects of monounsaturated-fat enriched diet and polyunsaturated-fat enriched diet on lipid and glucose metabolism in subjects with impaired glucose tolerance. *Eur J Clin Nutr*, 50, 592-8.
- Savva, S. C., Chadjigeorgiou, C., Hatzis, C., Kyriakakis, M., Tsimbinos, G., Tornaritis, M. & Kafatos, A. (2004) Association of adipose tissue arachidonic acid content with BMI and overweight status in children from Cyprus and Crete. *Br J Nutr*, 91, 643-9.
- Schwab, U. S., Niskanen, L. K., Maliranta, H. M., Savolainen, M. J., Kesaniemi, Y. A. & Uusitupa, M. I. (1995) Lauric and palmitic acid-enriched diets have minimal impact on serum lipid and lipoprotein concentrations and glucose metabolism in healthy young women. *J Nutr*, 125, 466-73.
- Shai, I., Schwarzfuchs, D., Henkin, Y., Shahar, D. R., Witkow, S., Greenberg, I., Golan, R., Fraser, D., Bolotin, A., Vardi, H., Tangi-Rozental, O., Zuk-Ramot, R., Sarusi, B., Brickner, D., Schwartz, Z., Sheiner, E., Marko, R., Katorza, E., Thiery, J., Fiedler, G. M., Bluhner, M., Stumvoll, M. & Stampfer, M. J. (2008) Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*, 359, 229-41.
- St-Onge, M. P., Bourque, C., Jones, P. J., Ross, R. & Parsons, W. E. (2003) Medium- versus long-chain triglycerides for 27 days increases fat oxidation and energy expenditure without resulting in changes in body composition in overweight women. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27, 95-102.
- St-Onge, M. P. & Jones, P. J. (2003) Greater rise in fat oxidation with medium-chain triglyceride consumption relative to long-chain triglyceride is associated with lower initial body weight and greater loss of subcutaneous adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27, 1565-71.
- St-Onge, M. P. & Bosarge, A. (2008) Weight-loss diet that includes consumption of medium-chain triacylglycerol oil leads to a greater rate of weight and fat mass loss than does olive oil. *Am J Clin Nutr*, 87, 621-6.
- Swinburn, B A, Boyce, V L, Bergman, R N, Howard, B V & Bogardus, C (1991) Deterioration in carbohydrate metabolism and lipoprotein changes induced by modern, high fat diet in Pima Indians and Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab*, 73, 156-65.
- Thomsen, C, Rasmussen, O, Christiansen, C, Pedersen, E, Vesterlund, M, Storm, H, Ingerslev, J & Hermansen, K (1999) Comparison of the effects of a monounsaturated fat diet and a high carbohydrate diet on cardiovascular risk factors in first degree relatives to type-2 diabetic subjects. *Eur J Clin Nutr*, 53, 818-23.
- Ukropec, J., Reseland, J. E., Gasperikova, D., Demcakova, E., Madsen, L., Berge, R. K., Rustan, A. C., Klimes, I., Drevon, C. A. & Sebokova, E. (2003) The hypotriglyceridemic effect of dietary n-3 FA is associated with increased beta-oxidation and reduced leptin expression. *Lipids*, 38, 1023-9.
- Uusitupa, M., Schwab, U., Makimattila, S., Karhapaa, P., Sarkkinen, E., Maliranta, H., Agren, J. & Penttila, I. (1994) Effects of two high-fat diets with different fatty acid compositions on glucose and lipid metabolism in healthy young women. *Am J Clin Nutr*, 59, 1310-6.
- Van Dam, R. M., Rimm, E. B., Willett, W. C., Stampfer, M. J. & Hu, F. B. (2002) Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men. *Ann Intern Med*, 136, 201-9.
- Vessby, B., Aro, A., Skarfors, E., Berglund, L., Salminen, I. & Lithell, H. (1994) The risk to develop NIDDM is related to the fatty acid composition of the serum cholesterol esters. *Diabetes*, 43, 1353-7.
- Vessby, B., Uusitupa, M., Hermansen, K., Riccardi, G., Rivellese, A. A., Tapsell, L. C., Nansen, C., Berglund, L., Louheranta, A., Rasmussen, B. M., Calvert, G. D., Maffetone, A., Pedersen, E., Gustafsson, I. B. & Storlien, L. H. (2001) Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: the KANWU Study. *Diabetologia*, 44, 312-9.
- Volek, J. S., Gomez, A. L., Love, D. M., Avery, N. G., Sharman, M. J. & Kraemer, W. J. (2001) Effects of a high-fat diet on postabsorptive and postprandial testosterone responses to a fat-rich meal. *Metabolism*, 50, 1351-5.

- Wang, L., Folsom, A. R., Zheng, Z. J., Pankow, J. S. & Eckfeldt, J. H. (2003) Plasma fatty acid composition and incidence of diabetes in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr*, 78, 91-8.
- Weiler, H. A. (2000) Dietary supplementation of arachidonic acid is associated with higher whole body weight and bone mineral density in growing pigs. *Pediatr Res*, 47, 692-7.
- Wildman, R. P., Schott, L. L., Brockwell, S., Kuller, L. H. & Sutton-Tyrrell, K. (2004) A dietary and exercise intervention slows menopause-associated progression of subclinical atherosclerosis as measured by intima-media thickness of the carotid arteries. *J Am Coll Cardiol*, 44, 579-85.
- Willett, W. C. (1998) Is dietary fat a major determinant of body fat? *Am J Clin Nutr*, 67, 556S-562S.
- Zhu, S., St-Onge, M. P., Heshka, S. & Heymsfield, S. B. (2004) Lifestyle behaviors associated with lower risk of having the metabolic syndrome. *Metabolism*, 53, 1503-11.
- Zivkovic, A. M., German, J. B. & Sanyal, A. J. (2007) Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr*, 86, 285-300.

5.2. Rôle des AG dans la survenue des maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité en Occident, la seconde depuis peu, en France. La mort subite représente 50 % à 60 % de la mortalité cardiovasculaire dans les pays développés (Zheng et al., 2001, Zipes et Wellens, 1998) et 80 % des patients ayant eu une mort subite sont coronariens (Cobb et al., 1975). La mort subite correspond selon les définitions au « décès » dans les 3 à 24 heures après l'événement initial qui est le plus souvent sans prodromes. A côté de la mortalité prématurée, la morbidité cardiovasculaire est un problème majeur de santé publique.

Aujourd'hui les maladies cardiovasculaires sont pour une grande part liées aux conséquences de l'athérosclérose, de la thrombose, de l'hémorragie (surtout au niveau vasculaire cérébral) et de la mort subite (par thrombose ou surtout par troubles du rythme). Une part minime des maladies cardiovasculaires est d'origine infectieuse, congénitale (génétique ou non), toxique, traumatique, idiopathique... Une conséquence commune des maladies cardiaques est l'insuffisance cardiaque, dont la mortalité est d'autant plus retardée que les thérapeutiques médicamenteuses ont amélioré son pronostic.

Les études épidémiologiques et les données cliniques ont mis en évidence le rôle des facteurs de risque dans la survenue des événements cardio-vasculaires et de la mortalité cardiovasculaire. La notion de facteur de risque implique une relation de causalité : tabagisme, diabète, hypertension artérielle, anomalies des lipoprotéines (cholestérol LDL, triglycérides, apo B), âge, sexe, antécédents personnels, hérédité et sédentarité. A côté des facteurs de risque, sont décrits des marqueurs de risque eux-mêmes beaucoup plus nombreux pour lesquels la relation de causalité n'est pas forcément reconnue. Des facteurs protecteurs ont également été mis en évidence sur la base d'études épidémiologiques telles que INTERHEART (Yusuf et al., 2004) : concentration plasmatique élevée en cholestérol-HDL, consommation de fruits et légumes, pratique d'une activité physique, consommation d'alcool.

Le rôle de l'alimentation est particulièrement complexe car elle intervient à plusieurs niveaux : sur les événements eux mêmes, sur les facteurs de risque (cholestérol,...) et les marqueurs eux-mêmes liés aux processus et aux mécanismes intimes (inflammation, agrégation plaquettaire, oxydation des lipoprotéines, insulino-résistance, dysfonction endothéliale...). Notons de plus que certains facteurs de risque jouent des rôles différents suivant les organes (hypertension artérielle pour les accidents vasculaires cérébraux, tabagisme et diabète pour les artérites des membres inférieurs...). Enfin pour les lipoprotéines, le caractère athérogène des LDL est fonction de leur taille et les variations du cholestérol HDL n'ont pas une signification univoque.

Les divers composants du régime sont eux-mêmes interdépendants et ne facilitent pas les interprétations : lipides et glucides, AGS et insaturés, nutriments énergétiques et non énergétiques...

De plus les données disponibles ont trop souvent été entachées de biais méthodologiques, notamment une difficulté à estimer les apports alimentaires et la non distinction des AG d'une même famille comme dans l'étude des Sept Pays. Il convient donc d'avoir une grande prudence dans l'interprétation des données.

5.2.1. Apport lipidique total

L'opinion courante est de considérer les lipides comme néfastes. Peu de données étayaient le rôle de l'apport lipidique total dans la survenue des maladies cardiovasculaires. Dans la quasi totalité des études d'observation, l'effet de l'apport lipidique total ne peut être démontré du fait des nombreux facteurs de confusion liés à la variabilité des composants du régime. Pour illustration, dans l'étude épidémiologique d'observation des 7 pays, l'apport lipidique représentait 37 % de l'AE en Grèce comme en Finlande, pour une composition en AG des régimes et une mortalité très différentes (Keys et al., 1986).

L'effet des lipides ne doit cependant pas être occulté : un apport lipidique excessif peut contribuer à rendre la balance énergétique excédentaire.

a) Influence de la teneur en lipides du régime sur le risque cardiovasculaire

L'étude prospective des infirmières américaines sur 20 ans de suivi n'a pas montré d'augmentation du risque de maladie coronarienne chez les sujets ayant le régime le plus riche en lipides (39,8 % de l'AE) par rapport aux sujets ayant le régime le moins riche en lipides (26,9 % de l'AE) (Halton et al., 2006).

En termes de prévention primaire, l'étude Women's health initiative (WHI) (Howard, 2007, Howard et al., 2006) a enrôlé 48 835 femmes ménopausées de 62 ans en moyenne (50-79 ans) pendant 8,1 ans. Dans le groupe intervention il a été recommandé une réduction de l'apport lipidique total : celle-ci a été de 9 % en variation absolue (de 37,8 à 28,8 % de l'AE) et a concerné tous les types d'AG en valeur absolue et relative. Il n'y a pas eu de réduction de l'incidence des maladies cardio-vasculaires, des accidents vasculaires cérébraux, des événements coronariens pour l'ensemble de la population, mais le risque d'événements majeurs a augmenté de 26 % chez celles ayant des antécédents cardiovasculaires. Dans l'étude women's healthy project (Kuller et al., 2001, Wildman et al., 2004), 535 femmes ménopausées de poids normal ont été incluses : le groupe intervention a reçu des recommandations pour réduire ses apports en lipides totaux (et en AGS) et pour accroître son activité physique. Une perte de poids a été observée, ainsi qu'une réduction de la cholestérolémie, de la triglycéridémie, de la glycémie, du tour de taille et une moindre progression de l'athérosclérose carotidienne sur 5 ans. On ne peut attribuer le bénéfice à la seule réduction de l'apport lipidique mais elle peut y avoir contribué de façon complémentaire à l'activité physique.

b) Influence de la teneur en lipides du régime sur les facteurs de risque cardiovasculaires

L'obésité et le syndrome métabolique sont associés au risque cardiovasculaire et détaillés au paragraphe 5.1.

L'apport lipidique est également susceptible de moduler la cholestérolémie. La réduction de l'apport lipidique à 28 ou 24 % de l'AE chez des hommes maintenant leur poids stable entraîne certes une réduction du cholestérol-LDL mais aussi une diminution du cholestérol-HDL (considérés comme protecteurs), une élévation des triglycérides et une élévation des LDL petites et denses (plus athérogènes) (Lefevre et al., 2005, Wood, 2006). Cependant la réduction de l'apport lipidique chez l'homme sain, de 37 à 30 % de l'AE n'entraîne une réduction du cholestérol-LDL et -HDL que si l'apport en AGS décroît simultanément (Barr et al., 1992). Par comparaison aux régimes hypolipidiques (<30 % de l'AE), les régimes hypoglucidiques aux teneurs en lipides supérieures à 35 % de l'AE sont plus favorables en termes de triglycéridémie (baisse plus marquée), de teneur en HDL-C (baisse moins marquée ou hausse) (Ebbeling et al., 2007, Gardner et al., 2007, Volek et al.,

2009) et de ratio ApoB/Apo A-1 (baisse) (Volek et al., 2009). L'effet d'un régime hypolipidique (28 % de l'AE) sur le cholestérol total et le cholestérol-LDL est moins marqué et celui sur les triglycérides est plus marqué chez les sujets en surpoids que chez les sujets de poids normal (Jansen et al., 1998). Krauss a également montré que, chez des hommes en surpoids modéré, un régime apportant 30 % de l'AE sous forme de lipides n'avait pas d'effet favorable sur le profil lipidique par rapport à un régime à 46 %, excepté quand une perte de poids a été obtenue (Krauss et al., 2006).

Au total, il n'y a pas de bénéfice prouvé à des apports lipidiques inférieurs à environ 35 % sur le plan cardiovasculaire indépendamment d'une variation durable du poids et indépendamment d'une réduction d'un apport excessif en AGS. Les études existantes ne montrent pas d'augmentation du risque pour des apports jusqu'à 40 % de l'AE.

5.2.2. Acides gras saturés

a) Etudes épidémiologiques d'observation

Effet des AGS totaux

Des études écologiques anciennes (Connor et al., 1986) avaient mis en évidence une corrélation positive entre d'une part un index associant apport alimentaire en AGS et cholestérol et d'autre part le taux de décès par maladie coronarienne, chez des hommes de 55 – 64 ans. Mais on connaît les limites considérables des études écologiques.

Les études épidémiologiques d'observation ont commencé avec l'étude des 7 pays (Keys et al., 1986) qui avait mis en évidence une association entre la consommation d'AGS en pourcentage de la ration énergétique, et la mortalité coronarienne avec (en dehors du Japon) un gradient passant de 8 % de l'AE en Grèce à 21 % de l'AE en Finlande (pour un même apport lipidique total de 37 %). La consommation d'AGS était par ailleurs corrélée au cholestérol plasmatique (sans distinction du LDL et du HDL) et inversement corrélée à l'apport en AGMI.

L'étude de migration japonaise NI HON SAN (Kagan et al., 1974) et l'étude ISRAEL HEART Study selon l'origine géographique (Medalie et al., 1973) ont également montré un gradient de morbi-mortalité coronarienne associé à l'augmentation de la part des AGS dans la ration énergétique, un pourcentage inférieur à 10 % étant associé à un risque faible. De ces premières études provenaient les recommandations de ne pas dépasser les 8-10 % d'AGS.

L'étude Ireland Boston Diet Heart Study (Kushi et al., 1985) a montré que la consommation d'AGS était associée à un risque cardiovasculaire accru si l'apport en AGPI était bas, suggérant une interaction entre les 2 types d'AG.

L'étude LRC follow-up Study (Esrey et al., 1996) a montré un effet modeste sur la mortalité coronarienne des AGS (RR = 1,11 IC 1,04 – 1,18) et des AGMI (RR = 1,08 IC 1,01 – 1,16) et indépendant des concentrations plasmatiques en cholestérol (total, -LDL, -HDL) sur 12 ans de suivi. L'étude Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) (Tell et al., 1994) a montré, dans une population de 13 000 sujets de 45 à 64 ans (dont l'apport moyen en AGS était de 12 % de l'AE), que des apports élevés en AGS étaient associés à une épaisseur de la paroi artérielle plus élevée.

Néanmoins, l'association supposée entre l'apport en AGS et le risque de maladie coronarienne est cette fois non significative ($P = 0,10$) dans les études prospectives des infirmières américaines, sur un suivi de 14 ans (Hu et al., 1997). Une analyse multivariable plus récente des mêmes données a même montré une absence d'association entre les apports en AGS totaux et le risque coronarien (RR ajusté pour les quintiles croissants d'AGS : 1,0 – 0,94 – 0,96 – 1,01 – 0,97 pour des apports moyens en AGS dans chaque quintile de 10,1 ; 11,9 ; 13,3 ; 14,8 et 17,6 % de l'apport énergétique ; $P = 0,93$) (Oh et al., 2005). De plus, 7 autres études d'observation n'ont pas montré de lien entre AGS et risque de maladie coronarienne (Hu et al., 2001). Sur 26 cohortes, Ravnskov a identifié (après ajustement), des apports plus élevés en AGS chez les patients coronariens dans 3 cohortes, des apports plus bas dans une cohorte et aucune différence dans 22 (Ravnskov, 1998). Ainsi, les résultats des premières études montrant une association positive sont contrebalancés par de nombreuses études plus récentes ne montrant pas d'association.

En termes d'accidents cérébrovasculaires ischémiques ou hémorragiques, plusieurs études ont montré une corrélation inverse avec les apports en lipides totaux et en AGS dans l'étude de Framingham (Gillman et al., 1997) ou dans l'étude des professionnels de santé américains (He et al., 2003).

Une autre étude montre également une corrélation inverse entre les apports en AGS et la progression de l'athérosclérose (Mozaffarian et al., 2004b). L'étude a suivi 235 femmes porteuses d'une maladie coronarienne avec au moins une sténose de plus de 30 % pendant 3 ans, et a analysé 2243 segments coronariens. Les femmes ayant le niveau d'apport le plus bas en AGS (de 3,5 à 7 % de l'AE) (et en apport lipidique total simultanément, 18 % de l'AE) ont eu une plus grande progression de leur athérosclérose coronarienne. Dans cette étude, les valeurs inférieures à 8 % de l'AE sont associées au plus grand risque.

Cette relation inconstante ou modeste du risque cardiovasculaire avec les AGS peut s'expliquer par la grande variabilité des niveaux d'apports en AGS ainsi que par des facteurs de confusion. Ainsi une étude britannique (Boniface et Tefft, 2002) avec un suivi de 16 ans a montré que la consommation d'AGS d'une part et la mortalité coronarienne d'autre part étaient liées au fait de ne pas consommer d'alcool, de fumer, de ne pas faire d'exercice et d'être socialement défavorisé. En ajustant sur ces facteurs, l'analyse du taux de survie a montré qu'un apport hebdomadaire de plus de 100 g d'AGS est lié à un risque relatif de mortalité coronarienne de 1,00 chez les hommes (IC 0,86 – 1,18) et de 1,40 (IC 1,09 – 1,79) chez les femmes, avec une différence statistiquement significative entre les sexes.

Cette relation inconstante peut aussi s'expliquer par la présence de facteurs protecteurs. Ainsi, dans l'étude des 7 pays, après 25 ans de suivi (Kromhout, 1999), il apparaît que la cholestérolémie n'est pas associée à un accroissement de la mortalité coronarienne dans les pays méditerranéens et au Japon, sans doute du fait d'autres facteurs nutritionnels associés, considérés comme protecteurs. Cela témoigne aussi du fait que la cholestérolémie ne peut rendre compte, à elle seule, du risque coronarien.

Une étude prospective récente réalisée au Japon décrit une association inverse entre l'apport en AGS et la mortalité par maladies cardiovasculaires. Dans cette population, les apports en AGS étaient faibles (Yamagishi et al., 2010).

Une autre étude évaluant l'effet d'une substitution d'une partie (5 %) des 14 % d'AGS totaux par des glucides (en % de l'AE) conclut que ce remplacement par des glucides à faible index glycémique est associé à un plus faible risque d'infarctus du myocarde, alors que le remplacement par des glucides à fort index glycémique est associé à une augmentation du risque (Jakobsen et al., 2010).

Enfin, une récente méta-analyse de 19 études de cohortes prospectives conclut à l'absence d'association entre les apports en AGS et le risque de maladies cardiovasculaires et coronariennes (Siri-Tarino et al., 2010).

Effet des différents AGS

L'effet propre de chaque AGS a été peu étudié d'un point de vue épidémiologique. Dans l'étude des infirmières (Hu et al., 1999a), la consommation des AGS à chaîne courte et moyenne (C4 à C10) n'est pas associée à une augmentation du risque coronarien (RR = 1,07 ; IC 0,89 - 1,30 ; P = 0,78), mais les AGS à longue chaîne (C12 à C18) sont tous associés à une faible augmentation du risque coronarien (RR = 1,14 ; IC 0,93 - 1,39 ; P = 0,03).

Si l'on cherche à identifier les effets des différents types d'AG on peut les analyser à partir des sources d'AG. De nombreuses études ont ainsi été réalisées sur les lipides laitiers (12 % d'AG à chaîne courte et moyenne, 43% de C12:0 + C14:0 + C16:0 et 12 % d'acide stéarique).

Une revue de la littérature (Elwood et al., 2004a, Elwood et al., 2004b) a analysé 10 études prospectives (cohortes) et 2 études rétrospectives. Toutes sauf une ont mis en évidence une association inverse entre la consommation de produits laitiers et le risque coronarien et d'accidents cérébro-vasculaires, avec un OR respectivement et en moyenne de 0,87 et de 0,83. Deux études (Biong et al., 2006, Warensjo et al., 2004) plus récentes ont confirmé une relation inverse entre un premier infarctus et la consommation de matières grasses laitières mesurée par un acide gras caractéristique de la matière grasse laitière, l'acide pentadécanoïque (C15:0) au niveau du tissu adipeux ou des phospholipides plasmatiques, mais cette relation disparaissait après ajustement pour les facteurs de risque classique dans une des deux études. Néanmoins, une très récente étude nichée dans la cohorte des infirmières a montré à l'inverse que les femmes ayant la plus forte concentration en C15:0 avaient un risque plus élevé de cardiopathie ischémique (Sun et al., 2007).

Il n'est donc pas possible d'établir clairement d'après ces études d'observation une association inverse entre la consommation de matières grasses laitières et le risque cardiovasculaire. L'éventuel effet protecteur pourrait être dû à la présence d'AG à chaîne courte et moyenne dans les lipides laitiers, voire à d'autres constituants non lipidiques ou à d'autres facteurs de confusion liés au mode de vie.

b) Etudes d'intervention

Les études d'intervention ont toutes comporté une substitution partielle des apports en AGS par des AG insaturés et/ou des glucides, avec une réduction de l'apport en lipides, en cholestérol et/ou une augmentation de l'apport en aliments végétaux (fruits, légumes, céréales, noix) et/ou en AGPI n-3 (poisson, huile de colza). On peut citer plusieurs grandes études : Los Angeles Veteran Administration, Minesota Coronary Survey, British Medical Research Council Soy Oil, Finnish Mental Hospital, Oslo Diet Heart Study (prévention secondaire), Oslo Diet Heart Trial (cf infra). Toutes ont substitué les AG insaturés aux AGS (sans distinction entre eux), avec un rapport entre AGPI et AGS (P/S) allant de 1,01 (Oslo Diet Heart Trial) à 2,4 (Oslo Diet Heart Study). Ces études ont souvent, mais pas toujours, permis d'obtenir en prévention primaire chez des sujets hypercholestérolémiques une réduction de l'incidence des maladies coronariennes. La plus spectaculaire a été l'étude menée par Hjermann (Oslo Diet Heart Trial) (Hjermann et al., 1981); mais les apports initiaux en AGS, chez des sujets ayant une hypercholestérolémie caractérisée, étaient très élevés (18 % de l'AE). L'arrêt du tabac recommandé dans l'étude a également contribué au bénéfice observé.

c) Effets des AGS sur les facteurs de risque

Comme précédemment, les études d'intervention ont toutes comporté une substitution partielle des apports en AGS par des AG insaturés et/ou des glucides, avec une réduction de l'apport en lipides, en cholestérol et/ou une augmentation de l'apport en

aliments végétaux et/ou en AGPI n-3. Toutes les études d'intervention montrent que l'augmentation des apports en AGS considérés en bloc augmente la cholestérolémie, mais il faut préciser qu'ils augmentent à la fois le cholestérol-LDL et le cholestérol-HDL (German et Dillard, 2004). AGS et AGPI agissent en sens inverse et leurs variations inverses sont donc aussi synergiques ainsi que l'ont établi les différentes équations et méta-analyses (Clarke et al., 1997). La substitution des AGS par des AGPI, AGMI, ou des glucides n'a cependant pas les mêmes effets sur les différentes fractions de lipoprotéines. De très nombreux facteurs constitutionnels, génétiques ou non, déterminent l'effet hypercholestérolémiant des AG. Globalement le rapport LDL/HDL est plus favorablement influencé par la substitution partielle des AGS par des AGPI que par la simple réduction des AGS (Muller et al., 2003). La modification des lipoprotéines n'est pas uniquement quantitative, elle est aussi qualitative. Chez l'homme, la réduction des apports lipidiques et des AGS, si elle est assortie d'une augmentation des glucides, conduit à une augmentation des LDL petites et denses, plus oxydables et plus athérogènes (Dreon et al., 1998, Dreon et al., 1999).

Tous les AGS n'exercent pas le même effet sur les lipoprotéines (German et Dillard, 2004). Cette hétérogénéité de l'effet des différents AGS sur le cholestérol-LDL est suggérée depuis plusieurs années (Kris-Etherton et Yu, 1997). Les analyses de régression mettent en évidence une corrélation positive entre les acides laurique (C12:0), myristique (C14:0) et palmitique (C16:0) et la cholestérolémie (Yu et al., 1995). Une baisse de la cholestérolémie peut s'observer suite à une réduction de la teneur en ces 3 AGS de 13 à 6,5 % de l'apport énergétique (Ginsberg et al., 1990) et de 16,7 à 8,4 % (Mensink et al., 1992), en substitution par des AGPI.

L'acide stéarique n'a pas d'effet hypercholestérolémiant (Kelly et al., 2001, Yu et al., 1995), voire abaisse le cholestérol-LDL, de façon comparable à l'acide oléique (Mensink, 2005). Cette particularité peut s'expliquer par le fait que, chez l'animal, l'acide stéarique est activement converti en acide oléique par désaturation (Legrand et al., 2002). Certains auteurs proposent donc que l'acide stéarique, considéré comme neutre, soit séparé des autres AGS dans les équations prédictives sur le cholestérol plasmatique (Yu et al., 1995).

Les AGS à chaîne courte et moyenne (\leq C10:0), quant à eux, n'ont pas d'effet hypercholestérolémiant chez l'Homme (Hegsted et al., 1965, Keys et al., 1957, Keys et al., 1965) lorsqu'ils sont apportés à doses nutritionnelles, ce qui n'est plus vrai à doses massives non physiologiques (70 g.j^{-1} ou plus de 43 % de l'AE) (Cater et al., 1997, Tholstrup et al., 2004) (voir le chapitre I pour des explications mécanistiques). Il conviendrait donc, comme pour l'acide stéarique, que les AGS à chaîne courte et moyenne soient séparés des autres AGS.

Les AGS ont également été impliqués dans d'autres paramètres des maladies cardiovasculaires, notamment dans la thrombose, le dysfonctionnement endothélial, l'inflammation mais les données sont très insuffisantes pour qualifier en bloc les AGS de délétères. Les premières données sur la thrombose viennent des études de Renaud et collaborateurs sur la réactivité des plaquettes *in vitro*, montrant lors d'apports très élevés en AGS une augmentation de l'agrégabilité plaquettaire (Renaud et al., 1966) mais le rapport n-6/n-3 impliqué également dans ce phénomène, n'avait pas été pris en compte. Très peu d'études cliniques contrôlées ont étudié l'effet des AGS sur l'agrégation plaquettaire tout en gardant constant l'apport lipidique total et l'apport en AG insaturés. Concernant l'acide stéarique un temps incriminé, les études montrent qu'il augmente moins le facteur VII (Mitropoulos et al., 1994) notamment en post prandial (Berry et al., 2007, Tholstrup et al., 2003) que les autres AGS. Comparativement à l'acide palmitique, l'acide stéarique exerce à court terme des effets favorables sur les facteurs de risque thrombogène et athérogène (Kelly et al., 2001) mais sur le court terme ni l'acide stéarique ni l'acide palmitique ne détériorent la fonction plaquettaire (Kelly et al., 2002). Une étude menée par l'équipe de

Mensink (Thijssen et al., 2005) comparant les acides stéarique, oléique et linoléique a montré *ex vivo* une prolongation de la durée d'agrégation des plaquettes avec l'acide linoléique comparativement à l'acide stéarique. *In vitro* l'agrégation plaquettaire par le collagène, l'adénosine diphosphate, les paramètres de la coagulation (activité du facteur VII, concentration en fibrinogène et fragment 1 et 2 de la prothrombine), et les paramètres de la fibrinolyse étaient identiques pour les 3 AG ; le volume plaquettaire moyen était plus bas avec l'acide stéarique.

Une revue extrêmement complète sur l'acide stéarique indique que sa consommation à hauteur de 2-3 % de l'AE n'induit aucun effet délétère et pourrait même être augmentée sans risque (Hunter et al., 2010).

d) Conclusion

Les anciennes études épidémiologiques d'observation réalisées dans des populations à forts apports en AGS (jusqu'à 21 % de l'AE dans l'étude des 7 pays) ont montré qu'un apport excessif en AGS est associé à un risque coronarien accru alors qu'une alimentation pauvre en AGS et riche en AGMI et plus encore en AGPI, est associée à une faible mortalité coronarienne. Cette association observée avec des niveaux d'apport élevés pourrait s'expliquer par une élévation du cholestérol-LDL, mais les AGS augmentent aussi le cholestérol-HDL, par ailleurs considéré comme facteur protecteur. Par ailleurs, chez les sujets ayant une maladie cardiovasculaire, une réduction de l'apport en AGS, sans perte de poids, au bénéfice d'un apport glucidique accru, n'est pas favorable sur l'athérosclérose coronarienne. Finalement, une récente méta-analyse conclut à l'absence d'association entre les apports en AGS et le risque de maladies cardiovasculaires et coronariennes.

Soulignons qu'il n'y a pas d'étude d'intervention réalisée spécifiquement avec les AGS. En effet, toutes les études disponibles font varier également d'autres AG et en particulier les AGPI.

Par ailleurs, des données montrent que les effets attribués aux AGS diffèrent fortement selon les AGS considérés. Plus précisément, les AG à chaîne courte et moyenne ainsi que l'acide stéarique ne sont pas hypercholestérolémiants.

Les recommandations antérieures (y compris les ANC 2001 et sociétés savantes) avaient déterminé, sur la base des études disponibles, une limite supérieure pour l'ensemble des AGS à 8 ou 10 % de l'AE. La littérature récente suggère fortement de distinguer les AG athérogènes en cas d'excès (acides palmitique, myristique et laurique) des autres (AG à chaîne courte et moyenne, acide stéarique). Il est donc pertinent et prudent de considérer que ces limites historiques peuvent s'appliquer à la somme des trois AGS athérogènes en cas d'excès.

Les autres AGS (AG à chaîne courte et moyenne, acide stéarique) n'ayant pas d'effet délétère connu, leur apport ne peut être abordé que dans une approche globale incluant tous les AG. Notons que la consommation d'acide stéarique à hauteur de 2-3 % de l'AE n'induit aucun effet délétère.

5.2.3. Acides gras monoinsaturés

L'acide oléique représente la quasi-totalité des AGMI dans l'alimentation. Dans ce paragraphe, le terme AGMI employé dans les études sera néanmoins conservé.

a) Etudes épidémiologiques

Il n'existe que très peu d'études épidémiologiques d'observation et aucune étude d'intervention concernant spécifiquement les AGMI. Les études disponibles ont été réalisées avec de l'huile d'olive du fait de sa très grande richesse en AGMI (acide oléique) (Serra-Majem et al., 2003, Trichopoulou et al., 2006). Or l'huile d'olive ne peut pas être réduite à sa richesse en acide oléique car sa fraction insaponifiable et sa fraction soluble exercent des effets majeurs sur la physiopathologie cardiovasculaire (oxydation des lipoprotéines, dysfonction endothéliale, agrégation plaquettaire...) (Massaro et De Caterina, 2002, Stark et Madar, 2002, Visioli et Galli, 1998, Vissers et al., 2004, Covas et al., 2006). En conséquence il convient de préciser que beaucoup de ces études attribuent aux AGMI (acide oléique) des effets qui pourraient être en fait attribués à l'huile d'olive ou à certaines caractéristiques du régime méditerranéen.

Plusieurs études prospectives ont montré que les sujets ayant des apports élevés en AGMI avaient moins d'accidents coronariens que les sujets ayant des apports élevés en AGS (Posner et al., 1991, Willett et al., 1993). Mais dans les 2 dernières études, il n'y avait pas eu d'ajustement sur les autres AG. Deux autres études ont mis en évidence une relation inverse entre apport en AGMI et risque cardiovasculaire après ajustement sur les autres AG (Pietinen et al., 1997). De même dans l'étude des infirmières, les auteurs estiment qu'une augmentation de 5 % de l'apport en AGMI (les apports du 1^{er} et du 5^{ème} quintile étaient de 11 et 19 % de l'AE respectivement) est associée à une réduction de 19 % du risque de maladie coronarienne (Hu et al., 1997).

b) Effets des AGMI sur les facteurs de risque

Les résultats des études diffèrent selon que les AGMI remplacent les AGS, les AGPI ou les glucides.

De très nombreuses études ont été réalisées sur plusieurs facteurs de risque (Kris-Etherton, 1999, Lopez-Miranda et al., 2006). Sur les lipoprotéines, une méta-analyse des études randomisées a montré que les AGMI avaient le même effet de réduction du cholestérol total et cholestérol-LDL que les AGPI, comparativement aux AGS (Gardner et Kraemer, 1995). Dans une étude non randomisée, comparativement au régime riche en AGPI, un régime riche en AGMI (20 % de l'AE) et à 3,5 % d'AGPI élève fortement le cholestérol-HDL (+17 % chez les hommes et +30 % chez les femmes) et n'a pas d'effet sur le cholestérol-LDL, ce qui entraîne une augmentation du cholestérol total chez les femmes (Mata et al., 1992). Dans l'étude de Mensink (Mensink et Katan, 1989), une baisse du cholestérol-LDL est observée suite au remplacement d'un régime apportant 11,5 % d'AGMI et 19 % d'AGS par un régime expérimental apportant 15 % d'AGMI et 13 % d'AGS. Les AGMI abaissent la triglycéridémie comparativement aux glucides mais moins que les AGPI (Kris-Etherton et al., 1999). Delplanque et collaborateurs ont testé 3 niveaux d'apport en acide oléique, 11 %, 13 %, 16 % avec des apports constants en acide linoléique (4 – 5 %) et en acide α -linoléique pendant 4 mois et ont montré que ces niveaux d'apport ne modulaient pas différemment les paramètres lipidiques pro- et anti-athérogènes à jeun ou en post-prandial chez les sujets normolipidémiques (Delplanque et al., 2002). Toutefois, au-delà de 20 % de l'AE, l'acide oléique augmente le cholestérol-LDL (Carmena et al., 1996).

D'un point de vue mécanistique, les AGMI, comparativement aux AGS, diminuent l'activité de la CETP (cholesteryl ester transfer protein), protéine de transfert assurant les échanges de cholestérol et de triglycérides entre les HDL et les lipoprotéines de basse densité (VLDL – LDL), et les lipoprotéines riches en triglycérides (VLDL – Chylomicrons) (Jansen et al., 2000). L'interprétation en est cependant difficile. Les AGMI augmentent le rapport HDL/LDL-cholestérol et exercent donc un effet favorable sur le profil lipidique (Ginsberg et al., 1990, Mensink et Katan, 1989). Ils diminuent autant la lipémie post-prandiale que les AGPI n-6 (Abia et al., 1999, Jackson et al., 2002, Lopez-Miranda et al., 2006).

Les AGMI réduisent la proportion de LDL petites et denses comparativement à une alimentation pauvre en lipides (Lopez-Miranda et al., 2006). Comparativement à un régime riche en glucides et à apport constant en AGS et AGPI, un régime riche en AGMI diminue la susceptibilité des LDL à l'oxydation (Berry et al., 1992), mais ceci pourrait être lié aux polyphénols présents dans l'huile d'olive. Les AGMI diminuent la susceptibilité des LDL à l'oxydation comparativement aux AGPI n-6 ; par rapport aux glucides, ils diminuent (ou n'ont pas d'effet sur) la susceptibilité à l'oxydation (Di Benedetto et al., 2007, Quiles et al., 2006).

Les AGMI semblent améliorer la dysfonction endothéliale, réduisent le chimiotactisme et l'adhésion des monocytes comparativement à l'acide linoléique (Massaro et De Caterina, 2002). Les AGMI diminuent les marqueurs de l'inflammation (CRP et Interleukine 6). Les AGMI entraînent une réduction de l'agrégation plaquettaire induite par le collagène, et par l'ADP et diminuent la production de thromboxane A2. L'acide oléique diminue le PAI1 et le facteur VII (Larsen et al., 1997) ce qui serait favorable sur la fibrinolyse (Turpeinen et Mutanen, 1999). Un faible effet hypotenseur comparativement à une alimentation riche en glucides a été observé avec les AGMI (Shah et al., 2007). Enfin, une amélioration de la tolérance glucidique et de l'insulino-sensibilité est évoquée mais discutée (Lopez-Miranda et al., 2006).

Toutefois, tous ces effets ne peuvent pas être considérés comme indépendants de la teneur en polyphénols de l'huile d'olive (Caruso et al., 1999, Gimeno et al., 2002, Moschandreas et al., 2002, Ramirez-Tortosa et al., 1999, Lopez-Miranda et al., 2006, Brzosko et al., 2002).

c) Conclusion

Il n'y a aucune étude d'intervention en prévention cardiovasculaire et peu d'études d'observation spécifiques sur les AGMI (c'est à dire l'acide oléique, essentiellement). Ces études ont pour la plupart été réalisées avec l'huile d'olive (très riche en acide oléique) et suggèrent que l'acide oléique exerce un effet favorable sur le profil lipidique en remplacement d'un excès d'AGS. Il semble que cet effet bénéfique soit observé jusqu'à environ 20 % de l'AE. Les autres effets bénéfiques sur les différents facteurs de risque cardiovasculaire sont encore incertains et semblent liés pour une part importante aux composants de la fraction non AG de l'huile d'olive.

Ainsi, il apparaît que dans le cadre d'une alimentation apportant des lipides à hauteur de 35-40 % de l'AE, un apport minimal en acide oléique de l'ordre de 15 % de l'AE est conseillé afin de limiter la consommation d'AGS athérogènes en cas d'excès.

5.2.4. Acides gras polyinsaturés

L'étude des AGPI est facilitée par le fait que les AGPI (des familles n-6 et n-3) des tissus (tissu adipeux, plasma, cellules sanguines...) sont de bons marqueurs des apports alimentaires, ce qui en fait une donnée particulièrement intéressante à considérer dans les études épidémiologiques.

Dans l'alimentation occidentale, l'acide linoléique est l'AGPI majoritairement consommé. C'est pourquoi les premières études sur les effets des AGPI ont confondu le plus souvent AGPI et acide linoléique, sans prendre en compte l'autre AGPI indispensable, l'acide α -linoléique, dont les apports sont plus faibles. Par la suite, les recherches ont visé à déterminer le rôle spécifique de chacun de ces AG dans la prévention du risque cardio-vasculaire.

a) Effets des AGPI totaux et de l'acide linoléique

Etudes d'observation

Sur les AGPI totaux

Des études écologiques anciennes dans 18 pays (Hegsted et Ausman, 1988) ou 40 pays (Artaud-Wild et al., 1993) avaient montré une association inverse entre mortalité cardiovasculaire et consommation d'AGPI après ajustement sur les AGS. Dans l'étude des 7 pays (Keys et al., 1986) aucune association n'avait été mise en évidence entre apport en AGPI et mortalité coronarienne.

Dans sa revue, Kris-Etherton et collaborateurs décrivent onze études de suivi de populations (Kris-Etherton et al., 2004) dont 9 ont montré une relation inverse entre apports en AGPI et morbi-mortalité cardiovasculaire et soutiennent les résultats des études écologiques.

Dans deux études (Puerto Rico Heart Health Programm (Garcia-Palmieri et al., 1980) et Honolulu Heart Programm (McGee et al., 1984)), la diminution du risque n'est observée que lorsque l'apport est exprimé en valeur absolue, mais pas en valeur relative à l'AE.

Dans la Western Electric Study (Shekelle et al., 1981), le pourcentage de décès coronariens est plus élevé pour le tertile bas de consommation en AGPI que pour le 2^{ème} ou le 3^{ème} tertile, sans différence entre le 2^{ème} ou le 3^{ème} tertile. Il est à souligner que les apports moyens en AGPI étaient de 3,9 % de l'AE (et les apports du 99^{ème} percentile de 6,8 %). L'étude Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) (Tell et al., 1994) a montré une relation inverse entre d'une part, les apports en huile végétale (sans précision) et en AGPI et d'autre part, l'épaisseur intima média de l'artère. L'épaisseur de la paroi chez les forts consommateurs d'AGPI (75^{ème} percentile) était significativement inférieure à celle des consommateurs du 25^{ème} percentile. La différence de consommation en AGPI entre ces deux groupes était de 3 % de l'AE et la consommation moyenne d'AGPI dans la population était d'environ 5 % de l'AE.

Cependant, plusieurs études n'ont pas montré de diminution du risque liée à la consommation d'AGPI. C'est le cas de l'étude de Framingham qui a suivi pendant 16 ans des hommes de plus de 44 ans. Cette étude a montré une augmentation non significative du risque cardiovasculaire associée aux apports en AGPI (Posner et al., 1991). La consommation moyenne d'AGPI dans cette population était plus élevée (5,5 % de l'AE) que dans les populations des études montrant une association inverse entre la consommation d'AGPI et le risque cardio-vasculaire. De plus, dans une cohorte danoise (où la médiane de consommation d'AGPI était de 6,5 % de l'AE), la consommation d'AGPI n'était pas associée au risque de maladies coronariennes (Jakobsen et al., 2004).

Comme toute étude d'association, ces études ne permettent pas d'établir de relation de cause à effet entre consommation d'AGPI et prévention de maladies cardiovasculaires. Dans les études montrant une corrélation inverse entre consommation d'AGPI et risque cardio-vasculaire, les niveaux d'apport moyens étaient de 4 % de l'AE (Western electric Study) ou de 5 % (ARIC). Ceci suggère que des apports minimum en AGPI de l'ordre de 4-5 % de l'AE pourraient être associés à une diminution du risque cardiovasculaire. Cependant, l'étude Irlandaise de Boston, n'a pas mis en évidence d'effet protecteur des AGPI dans une population où le niveau de consommation moyen était plus élevé (5,5 % de l'AE), suggérant que des apports supérieurs ne sont pas protecteurs (Kushi et al., 1985).

Sur l'acide linoléique

Quelques études d'observation ont porté spécifiquement sur l'acide linoléique et non pas sur les AGPI totaux. L'étude des infirmières américaines a permis d'estimer que chaque augmentation de 5 % de l'apport en acide linoléique était associée à une réduction de 38 % du risque de maladie cardiovasculaire (RR = 0,62 ; IC 0,46-0,85 ; P = 0,003) (Hu et al., 1997). Dans cette étude, les apports en acide linoléique s'élevaient à 6,4 % de l'AE dans le 5^{ème} quintile et à 2,9 % de l'AE dans le 1^{er} quintile.

Dans l'étude NHLBI Family Heart (Djousse et al., 2001), la plus faible incidence de maladie coronarienne est observée pour des apports d'acide linoléique de 6,65 g (2,4 % de l'AE) comparativement à des niveaux de 3,86 g (1,4 % de l'AE) ou de 11,66 g (4,2 % de l'AE). Il existe très peu d'études évaluant la relation dose-effet. Dans l'étude Health Professionals Follow-up (Ascherio et al., 1996), les apports en acide linoléique allaient de 4,6 % en moyenne dans le 1^{er} quintile à 5,2 % en moyenne dans le 5^{ème} quintile. Cette étude n'a pas mis en évidence d'association entre les apports en acide linoléique et le risque d'infarctus du myocarde. Une association inverse entre les apports en acide linoléique (en % d'AE) et le risque de décès coronarien a pu être mise en évidence après ajustement sur les lipides totaux (P < 0,05).

Dans l'étude MRFIT (Dolecek, 1992), aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre les niveaux d'apport en acide linoléique qui variaient de 3,3 à 8,8 % de l'AE et le taux de mortalité totale, par maladie coronarienne ou cardio-vasculaire.

L'étude Jerusalem Acute MI Registry (Kark et al., 2003) n'a pas montré de lien entre apport en acide linoléique et infarctus du myocarde non fatal, avec des apports en acide linoléique dans la population très élevés (l'apport moyen était de 10 % de l'AE, 90 % de la population avait des apports de plus de 6 % de l'AE, et 25 % des apports de plus de 12 % de l'AE). Dans l'étude CLAS (Cholesterol Lowering Artherosclerosis Study) l'augmentation des apports en acide linoléique (9,7 % de l'AE) est associée à de nouvelles lésions artérielles (Blankenhorn et al., 1990).

D'autres études se sont basées non pas sur les niveaux d'apport en acide linoléique, mais sur des biomarqueurs tissulaires de cette consommation. Une étude transversale a montré une relation inverse entre la teneur en acide linoléique du tissu adipeux et le risque de maladie coronarienne (Riemersma et al., 1986)

Cependant, plusieurs études n'ont pas montré de bénéfice propre à l'acide linoléique. En effet, l'étude Edimburg Artery Study (Leng et al., 1999) a montré une relation positive entre la teneur en AG plasmatiques et érythrocytaires (acide linoléique et acide dihomogammalinoléique) et le risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral. L'étude Jerusalem Acute MI Registry (Kark et al., 2003) a montré une association positive entre acide arachidonique du tissu adipeux et infarctus du myocarde non fatal. L'étude transversale australienne de Hodgson a montré chez les hommes subissant une coronographie que des teneurs élevées d'acide linoléique au niveau du tissu adipeux ou des plaquettes sont corrélées à la sévérité de la maladie coronarienne (Hodgson et al., 1993). Dans une étude japonaise, le risque d'angine de poitrine était plus élevé chez les sujets dont la teneur plasmatique en acide linoléique était plus élevée (Nakamura et al., 2003).

Enfin, dans une étude cas-témoins, la teneur en acide linoléique des AG libres plasmatiques était plus élevée chez les personnes ayant eu un infarctus du myocarde (Yli-Jama et al., 2002). En considérant les AG du tissu adipeux, Pedersen (Pedersen et al., 2000) confirme une courbe en J pour l'OR du premier infarctus du myocarde, avec un niveau de risque le plus faible pour le deuxième quintile de consommation en acide linoléique (correspondant à un apport moyen de 4 % de l'AE) (OR = 1,0 – 0,57 – 0,90 – 1,39 – 2,13 ; P tendance < 0,02).

Etudes d'intervention

Effets des AGPI et de l'acide linoléique sur le risque cardio-vasculaire

Des études d'intervention ont été menées mais elles concernaient toujours une variation inverse et simultanée des AGPI (dont le représentant majeur est l'acide linoléique) et des AGS ou encore des AG *trans*.

Dans l'étude Finnish Mental Hospital (Miettinen et al., 1983, Turpeinen et al., 1979), la distinction entre la prévention primaire et la prévention secondaire n'a pas toujours été faite. Une partie des AGS a été remplacée par des AGPI apportés par de l'huile de soja, source d'acide linoléique et d'acide α -linoléique. Le régime d'intervention apporte ainsi 11 % de l'AE sous forme d'acide linoléique, 2 % d'acide α -linoléique et 8,7 % d'AGS, alors que le régime contrôle en apporte respectivement 3,4 %, 0,6 % et 18 %. Après 6 ans une réduction de l'incidence des événements coronariens de 36 % chez les femmes et de 43 % chez les hommes a été observée chez ceux qui ont suivi le régime pendant au moins 3 ans. Mais le bénéfice ne peut être attribué au seul acide linoléique et les imperfections méthodologiques sont nombreuses. L'étude Minnesota Coronary Survey (Denke et Frantz, 1993, Frantz et al., 1989) a enrôlé 10 000 hommes et femmes. Le groupe d'intervention a consommé un régime apportant 15 % d'AGPI et 9 % d'AGS et le groupe témoins 5 % d'AGPI et 18 % d'AGS. Suite à l'intervention, il y a eu une augmentation non significative de l'incidence des cardiopathies ischémiques et des décès coronariens, sauf dans le groupe des 35-59 ans où l'incidence de ces événements était similaire.

Plusieurs essais en prévention secondaire ont été menés. L'étude Los Angeles Veterans Administration (Dayton et Pearce, 1969) a été réalisée en double aveugle pendant 8 ans. Le groupe d'intervention a consommé un régime apportant 15,5 % d'AGPI et 8,6 % d'AGS et le groupe témoin 4,4 % d'AGPI, 19 % d'AGS ainsi que 2 % d'AG *trans*. Les AGPI du régime expérimental étaient essentiellement de l'acide linoléique. Le nombre d'événements cardiovasculaires a baissé de 31 %, mais le bénéfice a été surtout évident chez ceux de moins de 65 ans initialement et ayant un cholestérol total supérieur à 2,33 g.L⁻¹. Mais la surveillance à long terme n'a concerné qu'un nombre limité de sujets et il y a eu davantage de sorties d'étude dans les 2 premières années dans le groupe intervention. D'autre part les décès non cardiovasculaires sont plus nombreux dans le groupe intervention, la mortalité globale étant plus grande mais non significativement.

L'Oslo Diet Heart Study (Leren, 1970) a comparé 2 groupes de 206 sujets ayant eu un infarctus, le groupe intervention recevant de l'huile de soja et du poisson pendant 5 ans avec 8,5 % d'AGS et 21 % d'AGPI. Une réduction de 25 % de l'incidence des événements coronariens a été observée, sans modification de la mortalité totale. Mais le bénéfice ne peut absolument pas être attribué à l'acide linoléique (15,6 % dans le régime expérimental contre 2,6 %), puisque le régime expérimental apporte 2,7 % (de l'AE) d'acide α -linoléique (huile de soja) et 2 % d'EPA+DHA (poisson). Enfin, le groupe contrôle recevait une margarine apportant 10 % de l'AE sous forme d'AG *trans*, absents dans le régime expérimental.

Dans l'étude British Medical Research Council (1968), 393 hommes ont reçu quotidiennement 85 g d'huile de soja pendant 4 ans conduisant à un apport lipidique de 46 % de l'AE et à un rapport P/S de 2. Il n'y a pas eu de réduction des décès cardiovasculaires mais une diminution de 12 % des récidives coronariennes.

Il faut enfin citer l'étude de Rose et collaborateurs (Rose et al., 1965) dans laquelle un régime enrichi en huile de maïs a entraîné une augmentation non significative des événements coronariens sur une période de 2 ans et l'étude de Strandberg (Strandberg et

al., 1991) qui, avec un rapport P/S de 2,4, a conduit à une importante augmentation des décès cardiaques pendant les 10 ans après l'arrêt de l'essai.

Globalement il n'est pas possible de conclure en faveur de doses élevées en ce qui concerne les essais d'intervention avec l'acide linoléique, car il existe des insuffisances méthodologiques importantes : effectifs (étude MRC, de Rose, Oslo Diet Heart Study), méthode (Coronary Drug Project de New York, Finnish Mental Hospital, Los Angeles Veterans Administration, Strandberg). De plus, la plupart des études n'ont pas montré de bénéfice en termes de mortalité cardiovasculaire et/ou totale. Trois études importantes en termes de mortalité coronarienne (Finnish Mental Hospital, Oslo Diet Heart Study et British Medical Research Council) ont utilisé l'huile de soja contenant de l'acide α -linoléique et /ou du poisson ou encore moins d'AG trans (Hamazaki et Okuyama, 2003). Enfin toutes les études ont agi simultanément sur les AGPI et sur les AGS. Il semble donc qu'un apport élevé en AGPI n-6 ne soit ni utile ni souhaitable.

Des facteurs génétiques peuvent rendre compte d'une susceptibilité individuelle. Ainsi dans la Los Angeles Atherosclerosis Study (Dwyer et al., 2004), l'augmentation des apports en acide arachidonique est associée à l'accroissement de l'épaisseur *intima media* et s'accompagne d'un doublement de la CRP chez certains sujets porteurs de variants génotypiques de la 5-lipoxygénase. Dans une étude cas témoins chez des survivants d'un premier infarctus, la présence d'un variant Ala 12 d'un gène du PPAR gamma est associée à des teneurs plus élevées en AGPI dans le tissu adipeux et à une atténuation de l'effet protecteur de l'apport en AGPI sur le risque d'infarctus du myocarde (Ruiz-Narvaez et al., 2007).

Effets de l'acide linoléique sur les facteurs de risque cardio-vasculaire

Toutes les études montrent que la consommation d'acide linoléique entraîne une diminution du cholestérol-LDL, sans effet significatif sur le cholestérol-HDL (Iacono et Dougherty, 1991), avec une petite diminution (en remplacement des AGS) ou une petite augmentation (en remplacement des glucides), avec globalement un effet identique à celui des AGMI sur le rapport LDL/HDL (Kris-Etherton et Yu, 1997, Mensink et Katan, 1992). Elle diminue la lipémie post prandiale dont on sait qu'elle est potentiellement thrombogène. Mais il est suggéré que des apports élevés puissent avoir un effet délétère notamment sur les processus d'oxydation et les processus inflammatoires impliqués dans la stabilité de la plaque. L'acide linoléique entraîne une amplification de la production d'hydroperoxydes par les oxygénases (Berry, 2001, Okuyama et al., 2000) conduisant (pour des apports de 11,8 % de l'AE) aux eicosanoïdes (Turpeinen et al., 1998) et augmentant le stress oxydant. Il amplifie *in vitro* l'induction du stress oxydant passant par le TNF α (Toborek et al., 1996) et stimule l'activation endothéliale par l'induction de la transcription du facteur nucléaire kappaB, conduisant à la production de molécules d'adhésion pour les monocytes (Hennig et al., 1996, Toborek et al., 2002). Par comparaison à l'acide α -linoléique, l'acide linoléique (apporté à hauteur de 5 % de l'AE) induit la production de cytokines inflammatoires (IL6-8) et augmente la CRP et la Serum Amyloïd A, deux marqueurs sériques d'inflammation. (Rallidis et al., 2003). Ces effets peuvent conduire à une moindre stabilité de la plaque ce qui pourrait expliquer un effet négatif sur des plaques fragiles en particulier en prévention secondaire. Des sujets recevant en pré opératoire pendant 42 jours en moyenne de l'huile de tournesol apportant, en plus des 9 g quotidiens, 3,6 g d'acide linoléique (soit au total environ 5,7 % de l'AE), présentent des plaques d'athérome plus infiltrées par les macrophages et entourées d'une chape fibreuse plus fine, ce qui suggère un effet pro inflammatoire (Thies et al., 2003).

Conclusion

Au total, un très faible apport en acide linoléique est défavorable sur le plan du risque cardiovasculaire tandis qu'un apport excessif l'est également. De plus, des apports élevés (>5 % de l'AE) conduisent à induire un rapport n-6/n-3 trop élevé (> 5). Sur la base des études d'observation il existe donc des arguments pour considérer que l'acide linoléique est bénéfique pour des apports modérés et suffisants. Ceux-ci se situent entre 3 et 5 % de l'AE. De plus, le bénéfice observé sur la morbidité cardiovasculaire (mais pas sur la mortalité) dans certaines études d'intervention ne peut pas être dissocié de la suppression des AG *trans*, de la réduction des apports en AGS lorsqu'ils sont excessifs et de la présence d'acide α -linoléique (voire d'EPA et de DHA) dont l'apport n'a pas été pris en compte dans la plupart des études épidémiologiques concernant l'acide linoléique, ce qui a conduit à surestimer son rôle et son besoin. En l'absence d'étude d'intervention probante permettant de valider un niveau d'apport en acide linoléique, il n'y a pas lieu de recommander des apports en acide linoléique au-delà de 5 % de l'AE en termes de prévention du risque cardiovasculaire. Ceci est fortement confirmé par une très récente méta-analyse (Ramsden et al., 2010).

b) Effets spécifiques de l'acide α -linoléique

L'acide α -linoléique (ALA : C18:3 n-3), précurseur des AGPI n-3 est susceptible d'exercer des effets cardio-vasculaires directs et indirects via sa conversion en AG à longue chaîne par élongation et désaturation. Les données relatives à sa conversion en EPA et DHA chez l'Homme sont relativement contradictoires. Des publications anciennes suggéraient une conversion significative de l'ALA en EPA et DHA (Mantzioris et al., 1994) alors que des travaux postérieurs ont montré une capacité de conversion très limitée (Arterburn et al., 2006, Pawlosky et al., 2001) non accrue lors d'une intensification des apports en ALA (Burdge et al., 2003). Cependant des travaux récents retrouvent une conversion en EPA avec des doses de $2,4 \text{ g.j}^{-1}$. On peut considérer désormais qu'en cas d'augmentation des apports, la conversion de l'ALA en EPA est significative avec en revanche une moindre conversion vers le DHA (Barcelo-Coblijn et al., 2008). Ces aspects sont développés dans le premier chapitre.

Études épidémiologiques

Etudes cas-témoins transversales (Tableaux 10 & 11)

Les résultats des études cas témoins transversales explorant l'association entre apports quotidiens en ALA et incidence des complications cardiovasculaires ischémiques donnent des résultats contradictoires (**Tableau 10**). Une moindre prévalence des insuffisances coronariennes selon les niveaux de consommation d'ALA a été observée lors de l'étude du NHLBIFHS (National Heart Lung et Blood Institute Family Heart Study) et confirmée par une étude du score calcique coronarien (Djousse et al., 2005, Djousse et al., 2001). Dans cette étude, les niveaux d'apports en acide α -linoléique variaient de 0,22 % de l'AE ($0,38 \text{ g.j}^{-1}$) dans le 1^{er} quintile à 0,47 % de l'AE ($1,25 \text{ g.j}^{-1}$) dans le 5^{ème} quintile. Il a été observé par la même équipe une relation inverse, (p de tendance = 0,03 ou 0,065 selon les modèles d'ajustement), entre la prévalence des plaques carotidiennes et le niveau des apports en ALA (Djousse et al., 2003b).

Les études reposant sur un dosage d'ALA comme marqueur biologique permettant d'intégrer la consommation d'ALA montrent des résultats divergents (**Tableau 11**) : une relation inverse entre la teneur en ALA du tissu adipeux et l'existence d'infarctus du myocarde a été observée au Costa Rica lors d'une étude cas contrôle à trois reprises par la même équipe (Baylin et al., 2003, Baylin et al., 2007, Campos et al., 2008). Lors de cette dernière analyse la moindre prévalence observée pour un niveau de consommation proche de $1,8 \text{ g.j}^{-1}$ ne diminue pas davantage pour des niveaux de consommation supérieurs. Cette relation inverse entre teneur en ALA et prévalence des infarctus du myocarde n'a pas été retrouvée :

- dans l'étude de Kark conduite à Jérusalem alors que l'apport d'AGPI n-6 était plus élevé (de 8 % de l'AE dans le 1^{er} tertile à 10 % de l'AE dans le 3^{ème} tertile) (Kark et al., 2003) ;
- dans l'étude EURAMIC lors de laquelle la relation n'est plus significative après ajustement sur les autres AG et l'ensemble des facteurs de risque (Guallar et al., 1999) ;
- dans l'étude de Pedersen en Norvège avec un biais possible lié à l'accroissement parallèle des apports d'acide gras *trans* (Pedersen et al., 2000).

Tableau 10. Etudes cas-témoins transversales basées sur les apports alimentaires.

Auteur, année et pays	Sujets et méthodes	Mesure de l'exposition	Critère	Résultats Corrélation OR (IC)	Tendance	Remarques
Djoussé et al, 2001, USA	(NHLBI) Family Heart Study cohorte H :2024 F :2034 transversale	FFQ validé 87 aliments Table.composition Harvard U/FDA : A α et γ- linolenique	Prévalence MCV	homme : High (0,96g.j ⁻¹) vs low (0,53g.j ⁻¹): 0,60 (0,39-0,92) Femme : High (0,76) vs low (0,46) : 0,42 (0,22-0,84)	0,012	Ajustement sur facteurs de confusion
Djoussé et al, 2003, USA	(NHLBI) Family Heart Study cohorte H :2382 F :2034 transversale	FFQ validé 87 aliments Table composition Harvard U/FDA : A α et γ-linolenique total Quintiles d'apport g.j ⁻¹ : Q1 :0,38 Q2 0,55 Q3 0,69 ; Q4 0,86 Q5 1,24	triglycéridémie	1,75 (95% CI: 1,65, 1,85), 1,74 (1,66, 1,82), 1,69 (1,61, 1,77), 1,66 (1,58, 1,74), et 1,54 (1,44, 1,64) mmol/L, respectivement	0,007	Ajustement sur facteurs de confusion
Djoussé et al, 2003, USA	(NHLBI) Family Heart Study cohorte 1575 transversale	FFQ validé 87 aliments Table composition Harvard U/FDA A α+ γ-linolenique	Prévalence de plaques carotidiennes	High (1,19 g.j ⁻¹) vs low (0,40) :0,49 (0,26, 0,94)	0,065	Pas d'association avec acide linoléique et LC n-3 (poisson et calculés de conso de poisson)
Lopez-Garcia et al, 2004, USA	NHS Cohorte : 727 43-69 ans	FFQ validé 87 items Quintiles d'apport g.j ⁻¹ : Q1 :0,73 Q3 0,95 ; Q5 1,25	protéine C réactive, (CRP), E selectine, IL6 sICAM-1, sVCM-1	Corrélation inverse avec CRP, E sélectine, et IL6 NS avec sICAM-1, sVCM-1		
Djoussé et al, 2005, USA	(NHLBI) Family Heart Study cohorte M: 845 F 1159 transversale	FFQ validé 87 aliments Table composition Harvard U/FDA A α + γ-linolenique	Prévalence de Plaque de calcification	Continu /g : 0,38 (0,24 0,46) High (0,96 -3,48 g.j ⁻¹) vs Low (0,17- 0,47 g.j ⁻¹) : 0,35 (0,22 - 0,55)	<0,0001	Prise en compte de poisson, sauces salades, fruits et légumes mais pas des noix ni des produits laitiers

Tableau 11. Etudes cas-témoins basées sur les teneurs tissulaires ou plasmatiques en acides gras.

Auteurs, année et pays,	Sujets et méthodes	Mesure de l'exposition	Diagnostic	Résultats corrélation OR (IC)	Tendance	Remarques
Guallar et al, 1999, multicentrique	8 pays européens + Israël C (639)/ T (700)	Tissu adipeux	Premier Infarctus du myocarde	High : 0.83 vs Low : 0,47 ; NS		
Pedersen et al, 2000, Norvège	C(100)/T(98,) 45-75 ans	Tissu adipeux	Infarctus du myocarde non fatal	1,96 (0,83-4,61)	0,02	ALA, LA et AG $_{trans}$ fortement corrélés, ↗ risque, contributeur margarine
Kark et al, 2003 Israël	C(180)/ T (492) population; 25–64 ans	Tissu adipeux	Infarctus du myocarde aigu	NS		
Baylin et al, 2003, Costa Rica	Cas-témoins (population) 482/482 57 ans±10	Tissu adipeux	Infarctus du myocarde non fatal	High (0,72 % AE) vs low (0,35 % AE) : 0,37 (0,24-0,59)	<0,0001	0,23 (0,10 – 0,50) T : 0,0001 après ajustement sur SFA, fibre, alcool, vit E
Baylin et al, 2007, Costa Rica	Cas-témoins (population) 1694/1694	Tissu adipeux	Survivants d'un 1er infarctus	High (0,76 %) vs low (0,49 %) : 0,67 (0,55 – 0,82)		

Etudes de cohortes (Tableau 12)

Dans l'étude MRFIT, une association inverse est observée entre la consommation d'ALA et la mortalité par maladie coronarienne ($P < 0,04$), maladies cardiovasculaires ($P < 0,03$) et toutes les causes de mortalité ($P < 0,02$). Dans cette étude, les niveaux d'apport variaient de 0,42 % de l'AE pour le 1^{er} quintile à 0,98 % de l'AE pour le 5^{ème} quintile (Dolecek, 1992). Lors de l'analyse de l'essai clinique ATBC, la relation inverse entre l'incidence des infarctus mortels et les quintiles de consommation d'ALA devenait significative après ajustement sur les apports d'AG *trans* (Pietinen et al., 1997). Hu a observé chez les femmes de la Nurses Health Study une relation inverse entre apports en ALA (dont les apports variaient de 0,37 % AE pour le 1^{er} quintile à 0,70 % AE pour le 5^{ème} quintile) et incidence des infarctus mortels, l'association n'étant pas significative toutefois pour les infarctus non fatals (Hu et al., 1999b). Une seconde analyse conduite en 2005 a confirmé ces données en montrant essentiellement une diminution des morts subites selon les niveaux de consommation d'ALA (Albert et al., 2005). Lors de l'étude des professionnels de santé (Health Professionals follow up study) une moindre incidence de maladie coronarienne ischémique a été observée par Ascherio (Ascherio et al., 1996) chez les plus gros consommateurs d'ALA (niveaux d'apport du 5^{ème} quintile : 0,68 % de l'AE) et retrouvée par Mozaffarian et collaborateurs en 2005 (Mozaffarian et al., 2005a) avec une interaction selon le niveau de consommation d'AG à longue chaîne n-3. Ainsi, lors de cette dernière étude, l'association observée - moindre incidence de complication cardiovasculaire en cas de consommation élevée d'ALA (supérieure à 0,5 % de l'AE) - n'était significative que chez les faibles consommateurs d'AGPI LC n-3. En revanche lors de la Zutphen Elderly study, aucun lien significatif entre consommation d'ALA et incidence de complication coronarienne ischémique n'est apparu mais un biais est possible du fait de l'association de l'ALA avec les AG *trans* (Oomen et al., 2001a).

Etudes prospectives avec biomarqueurs (Tableau 13)

Lors de l'étude MRFIT, une étude cas témoin nichée a retrouvé une association inverse entre teneur en ALA des esters de cholestérol et des phospholipides plasmatiques et un risque d'accident vasculaire cérébral (Simon et al., 1995). Dans l'étude de suivi d'Edinburgh (Edinburgh artery Study), une association inverse a également été trouvée entre teneur en ALA des phospholipides des globules rouges et risque d'attaque cardiaque (OR 0,11 - IC 0,03-0,40 – $p < 0,01$) (Leng et al., 1999). Lors de la Cardiovascular Health Study, l'association observée seulement pour les infarctus non fatals avec la teneur en ALA des phospholipides n'était plus significative après introduction des AGPI LC n-3 dans le modèle multivariable (Lemaitre et al., 2003).

Il n'a pas été retrouvé d'association entre les concentrations plasmatiques en ALA et la survenue de mort subite dans une étude cas-témoins nichée dans la cohorte de la PHS (Physicians Health Study) (Albert et al., 2002).

Au total les études épidémiologiques d'observation montrent, dans certaines populations, une association inverse entre consommation d'ALA et complications coronariennes. Dans certaines de ces études, les AG *trans* étaient des facteurs de confusion pouvant masquer l'effet de l'ALA. Cet effet bénéfique de l'ALA paraît lié à son rôle de précurseur des AGPI LC n-3.

Il existe un contraste entre les études de cohorte par enquête de consommation qui sont majoritairement positives et les études reposant sur des biomarqueurs qui montrent des résultats plus contradictoires.

Tableau 12. Etudes d'observation prospectives basées sur les apports alimentaires.

Auteurs, année et pays,	Sujets et méthodes	Mesure de l'exposition	Critère	Résultats, corrélation, RR (IC)	Tendance	Remarques
Ascherio et al, 1996 USA	HPFS 51129 M Suivi 6 ans	FFQ validé 131 items	131 Infarctus fatal (229) et non fatal (505) Total 734	High 1,5 vs low : 0,8 g.j ⁻¹ Fatal NS Total 0,80 (0,63-1,03) continu par incrément de 5 % AET : 0,41 (0,21-0,81)	0,07 < 0,01	Après ajustement sur tous facteurs de risque et fibres
Pietinen et al 1997	ATBC cohorte 21,930 fumeurs 50-69 ans, suivi 6,1 ans	FFQ validé 276 items aliments analysés	Infarctus fatal (635) et non fatal (764) Total : 1399	High 2,5 vs low : 0,9 g.j ⁻¹ NS		Aucune association avec AG quels qu'ils soient, sauf <i>trans</i> Quand ALA ajusté sur <i>trans</i> 0,75 (0,52-1,10) Tendance : 0,05
Hu et al, 1999	76283 F NHS Suivi 10 ans	FFQ validé 116 items	Infarctus fatal (232) et non fatal (597)	Fatal: 0,55; (0,32, 0,94); Non fatal NS	0,01	RR infarctus fatal 2ndaire: 0,35 (0,12, 1,01); T:0,07.
Oomen et al, 2001 Pays-Bas	The Zutphen study, 667 M 64-84 ans Suivi 10 ans	FFQ validé Table de compo. hollandaise mise à jour pour AG	Coronaropathie total 98 cas dont 49 fatals	high 1,36 vs low : 0,71 g.j ⁻¹ high 0,58 vs low : 0,45% AET NS pour total et fatal		ajustement sur les facteurs de risque RR pour ALA de contrib. riches en <i>trans</i> 1,90 (1,06, 3,40) T0.04. NS après ajustement sur <i>trans</i> Huiles végétales : 0,53 (0,26, 1,06)
Folsom et al, 2004, USA	Iowa WHS 41,836 F, 55-69 ans	FFQ, 127 items Plant derived ALA	mortalité	0,85	0,01	exclure
Albert et al, 2005, USA,	NHS 76763 F 30-55 ans Suivi 18 ans	FFQ validé, puis 113 items	63 Mort subite (206), autre mortalité cardiaque (641) et infarctus non fatal (1604)	Mort subite high 0,74 vs low : 0,37 AET 0,60 (0,37-0,94) NS sur autres critères	0,01	après ajustement sur tous facteur de risque, CA, AP, autres AG.
Mozaffarian et al, 2005, USA	PHFS, 45 722 M 40-75 ans Suivi 14 ans	FFQ validé 131 items	131 Mort subite (218), et infarctus non fatal (1521) Total (2306)	high : 1,49 vs low : 0,79 g.j ⁻¹ Mort subite : NS infarctus non fatal : 0,85 (0,72-0,99) pour LA : 7,6 g.j ⁻¹ et 0,89 (0,77-1,02) pour LA : 15,9 g.j ⁻¹ événements totaux 0,88 (0,78-0,99) pour LA : 7,6 g.j ⁻¹ et 0,89		<100 mg EPA+DHA : infarctus non fatal 0,42; (0,23 0,75) ; T = 0,004 Interaction ALA*AGPI n-3 LC : 0,003 Événements Totaux : 0,53 (0,34-0,83), T:0,008 Interaction 0,006

Auteurs, année et pays,	Sujets et méthodes	Mesure de l'exposition	Critère	Résultats, corrélation, RR (IC)	Tendance	Remarques
				(0,79-0,99) pour LA : 15,9 g.j ⁻¹		≥100mg EPA+DHA : NS

Tableau 13. Etudes d'observation prospectives basées sur les AG tissulaires ou plasmatiques.

Auteurs, année et pays,	Sujets et méthodes	Mesure de l'exposition	Critère	Résultats corrélation OR (IC)	Remarques
Simon et al, 1995, USA	Cas-témoins 96/96 nichée dans cohorte MRFIT Suivi 6.9 ans	AG plasmatiques (esters de cholestérol et phospholipides)	AVC	0,63 (0,43-0,92) (ester cholestérol) 0,72 (0,53-1,00) (phospholipides)	Seule la moyenne des C et T est donnée ester Chol : C 0,35 ±0,11 T 0,40±0,15 (p<0,05) phospholipides : C 0,12±0,05 T : 0,14±0,07 (p<0,05)
Leng et al, 1999, UK	1156 sujets Suivi 5 ans Edinburgh artery study	AG des triglycérides, des esters de cholestérol et des phospholipides ; et AG des phospholipides des globules rouges	MCV , AVC, Artérite des membres inférieurs	AVC : 0,11 (0,03-0,40) Artérite des membres inférieurs 0,53 (0,30-0,95) (AG des globules rouges)	Ajustement (Tabac, pression artérielle)
Lemaître et al, 2003,USA	C/T (179/179) nichée dans Cohorte(5201) sujetsH+F >65 ans (Cardio vascular health study) Suivi 7 ans	AG des des phospholipides du plasma	Infarctus fatal (54) et non fatal (125)° Total : 179	Infarctus non fatal : 0.48 (0,24 – 0,96) Infarctus fatal : NS	Quand EPA et DHA sont introduits dans la multivariable, l'OR de ALA devient NS

Effets sur les marqueurs intermédiaires

- Fonction plaquettaire et hémostasie

Chez le rongeur, les quelques études existantes sont plutôt en faveur d'une diminution de l'agrégation plaquettaire suite à l'ingestion d'ALA (**voir Annexe 2**).

Chez l'Homme des essais de supplémentation par des doses variables d'ALA n'ont pas montré de modification de l'agrégabilité plaquettaire (Chan et al., 1993). Une discrète diminution inconstante de la fibrinogénémie (2 essais sur 3) a été rapportée (Finnegan et al., 2003, Wendland et al., 2006). En revanche il n'a pas été observé de modification d'autres marqueurs de l'hémostasie (Allman-Farinelli et al., 1999, Li et al., 1999).

- Impact sur les lipoprotéines

Chez les rongeurs, l'ALA exerce un effet hypotriglycéridémiant par le biais d'une baisse de la synthèse des AG et d'une augmentation de leur β -oxydation mitochondriale et peroxisomale. Cette action passerait, au moins en partie, par sa conversion en EPA et DHA. L'ALA exercerait également un effet hypocholestérolémiant équivalent à celui de l'acide linoléique (**voir Annexe 2**).

Chez l'homme, lors des essais contrôlés d'enrichissement de la ration à des doses nutritionnelles voire très élevées portant sur des populations exposées pendant des durées prolongées, il n'a pas été observé de diminution du LDLc lorsqu'il est substitué à l'acide linoléique (Bemelmans et al., 2002, de Lorgeril et al., 1994). Lorsque l'acide α -linoléique est substitué aux AGS, il a le même effet que l'acide linoléique à dose égale sur les lipoprotéines plasmatiques (Chan et al., 1991, Pang et al., 1998). Ces doses sont cependant supérieures aux apports habituellement observés. Dans une revue générale compilant les effets lipidiques de l'ALA, la seule variation notable rapportée est une diminution marginale de l'ordre de 1 % du HDLc (Wendland et al., 2006). Lors d'essais contrôlés évaluant des doses moyennes à élevées d'ALA ($9,5 \text{ g.j}^{-1}$), il n'a pas été observé de variation de concentration des triglycérides, du cholestérol-LDL et du cholestérol-HDL, ni d'accroissement de l'oxydabilité des LDL par rapport à un régime riche en acide linoléique (Finnegan et al., 2003). Dans l'étude de cohorte américaine NHLBI, une corrélation inverse a cependant été montrée entre la consommation en ALA (qui variait de 0,38 à $1,24 \text{ g.j}^{-1}$ dans le 1^{er} et le 5^{ème} quintile, respectivement), et la triglycéridémie (Djousse et al., 2003a). En revanche avec des doses massives d'ALA (20 g.j^{-1}) une augmentation de l'oxydabilité des LDL, potentiellement néfaste, a été signalée (Nestel et al., 1997).

- Effets pariétaux

Chez les rongeurs, la plupart des études montrent un effet hypotenseur de l'ALA par comparaison aux AGS. Par comparaison à l'acide linoléique, l'effet est moins marqué (**voir Annexe 2**).

Chez l'homme, dans trois essais d'intervention conduisant à accroître les apports d'ALA (de 6 à $9,5 \text{ g.j}^{-1}$), la pression artérielle n'a pas varié par rapport à des régimes apportant de l'acide linoléique (Bemelmans et al., 2002, Finnegan et al., 2003, Kestin et al., 1990) (pour revue, (Wendland et al., 2006). Cependant au cours de deux essais cliniques récents comparant un apport élevé d'huile enrichie en ALA ($+8 \text{ g.j}^{-1}$ et $7,8 \text{ g.j}^{-1}$) et une huile riche en AGPI n-6 une baisse substantielle de la pression artérielle de l'ordre de 10 mmHg pour la pression systolique et 8 mmHg pour la pression diastolique dans l'un et l'autre, a été observée sans qu'il ne soit possible d'individualiser clairement la cause de la différence de résultats avec les essais négatifs antérieurs (Paschos et al., 2007, Takeuchi et al., 2007).

Les données à propos des marqueurs endothéliaux sont discordantes. Il n'a pas été observé de modification sous régime contrôlé (Goyens et al., 2006), en revanche une diminution de l'expression des molécules d'adhésion VCAM 1 et E selectine a été rapportée par ailleurs (Rallidis et al., 2004, Zhao et al., 2004). Une amélioration inconstante des tests fonctionnels de compliance artérielle a été rapportée par Nestel et collaborateurs avec des

doses massives d'ALA (20 g.j⁻¹) (Nestel et al., 1997) mais pas par Hilpert et collaborateurs en phase post-prandiale (Hilpert et al., 2007).

- Effets anti inflammatoires

Les études sur modèles animaux mettent en évidence des propriétés anti-inflammatoires de l'ALA (**voir Annexe 2**).

Au cours d'un essai clinique comportant l'administration de fortes doses d'huile de lin (15 mL.j⁻¹, soit environ 9 g.j⁻¹ d'ALA), une diminution significative des marqueurs d'inflammation (CRP -38 %, IL6 -10,5 %, SAA -23,1 %) a été rapportée (Rallidis et al., 2003). Une diminution de la CRP a également été rapportée par Zhao avec un apport de 11 g.j⁻¹ (Zhao et al., 2004) en relation avec une baisse de la sécrétion de cytokines proinflammatoires mesurées *ex vivo* (Zhao et al., 2007). Des résultats similaires ont été observés avec une diminution de 30 % de l'IL1 et du TNF α après un mois d'administration d'une huile apportant 14 g.j⁻¹ d'ALA (Caughey et al., 1996). Ces données sont cohérentes avec celle d'une étude prospective transversale montrant une corrélation inverse entre la consommation d'ALA (qui variait de 0,738 à 1,25 g.j⁻¹ dans le 1^{er} et le 5^{ème} quintile, respectivement) et la concentration en CRP, E-sélectine et interleukine 6 (Lopez-Garcia et al., 2004).

- Effet anti arythmiques

Les études sur modèles animaux suggèrent que l'ALA exerce un effet anti-arythmique qui passerait par une action directe sur les cardiomyocytes et par sa conversion en EPA puis en eicosanoïdes de la série 3 (**voir Annexe 2**).

Chez l'homme, alors qu'une corrélation entre teneur en ALA du tissu adipeux et variabilité de la fréquence cardiaque (une valeur basse est un indicateur prédictif de mortalité) a été observée lors d'études épidémiologiques (Christensen et al., 2005), elle n'a pas été retrouvée lors d'une étude d'intervention apportant 2,4 g.j⁻¹ d'ALA (Stricker et al., 2008).

Les études chez l'animal apparaissent nettement en faveur d'un effet bénéfique de l'ALA sur les marqueurs de risque cardio-vasculaire. En revanche, les données disponibles chez l'Homme ne montrent que peu d'effets détectables. Les travaux les plus récents montrent des propriétés anti-inflammatoires lors de l'administration de fortes doses situées très au-delà des différences interquintiles relevées lors des études de consommation. Les effets de l'ALA sur les principaux facteurs de risque conventionnels, qui eux ont un rôle causal établi sur la survenue des complications ischémiques, sont absents ou apparaissent à des niveaux d'apports très supérieurs aux niveaux habituels de consommation.

Tableau 14: Etudes d'intervention sur les événements cardiovasculaires.

Auteurs, année et pays	Sujets	Protocole	Critères	Résultats	Remarques
Natwig H et al, 1968, Norvège	13406 h Après infarctus	Huile de lin 5,5 g ALA pdt 1 an	Récidive coronarienne mortalité totale et coronarienne	NS	trop court biais des témoins
Turpeinen et al, 1979, Finlande Miettinen et al, 1983. Finlande	1267 H et F dans 2 différents hôpitaux. 1 exp, l'autre T pdt 6 ans, cross-over pour les 6 ans suivants	Régime hypocholestérolémique Peu de saturés, riche en PUFA Huile de soja 5,6 g ALA	Modification ECG et décès coronariens	Réduction de 67 % (H) p 0,001 et de 60 % (F) p 0,10 NS	Régime hypocholestérolémique global
Bemelmans et al, 2002 Pays-Bas MARGARIN STUDY	124H 128 F ; 30 à 70 ans, avec FRCV depuis antécédents de MCV ou familiaux jusqu'à hypercholestérolémie modérée	RCT double aveugle Ed. Nutr + et -, dans chaque groupe : Margarine riche en ALA (1,6 à 2,0 g.j ⁻¹) + et - LA : 46% et 58% Suivi 2 ans	Framingham score, morbidité, mortalité	HDL-C et TC/HDL-C:ALA ↘ > LA TG ALA >LA Fibrinogène LA:0.53 ± 0.08 ; ALA : 0.32 ± 0,08, p =0,01	Trop peu d'évènements morbi/mortalité Effet modeste par rapport au LA

Essais de prévention cardiovasculaire contrôlés (Tableau 14)

Le Norwegian Vegetable Oil experiment avait comparé les effets de l'huile de lin (apportant 5 g.j^{-1} d'ALA) et de l'huile de tournesol en post infarctus. Il n'avait pas été observé de différence d'incidence de récurrence de complication coronaire ischémique mais le suivi était de très courte durée (un an) et le vecteur (huile de lin) avait des propriétés physicochimiques particulières (Natvig et al., 1968). L'essai d'intervention de Bemelmans en 2002 comportant une margarine enrichie en ALA (+ $5,3 \text{ g.j}^{-1}$ vs contrôle) portait sur une durée courte : deux ans, et sur un trop petit groupe pour bénéficier d'une puissance statistique suffisante. Certes une tendance à une moindre incidence de complications cardiovasculaires a été observée mais celle-ci n'est pas significative et corrobore une tendance opposée non significative à l'accroissement de la mortalité totale (Bemelmans et al., 2002). La Lyon diet heart study a comporté une intervention multifactorielle dont l'enrichissement en ALA (+ $1,2 \text{ g.j}^{-1}$ vs contrôle) n'était que l'un des aspects, il n'y a pas eu d'ajustements permettant d'isoler l'impact spécifique de ALA (de Lorgeril et al., 1994, de Lorgeril et al., 1999). Il en est de même pour l'étude des hôpitaux finlandais, où l'intervention nutritionnelle était multifactorielle et comportait un enrichissement de la ration en huile de soja parmi de nombreux autres facteurs d'intervention. De surcroît les résultats n'ont pas été significatifs chez les femmes (Miettinen et al., 1983). Les essais d'intervention de Singh (Singh et al., 2002, Singh et al., 1997), souvent cités pour démontrer le bénéfice cardiovasculaire de l'ALA doivent être considérés comme caduques à l'issue de la publication d'un article mettant en cause l'intégralité des publications de cet auteur, leur nature frauduleuse étant suspectée (White, 2005). Il n'est donc pas possible de tirer de conclusions définitives permettant de valider un niveau d'apport en ALA à visée de prévention cardio-vasculaire puisqu'il n'existe désormais pas d'essais cliniques contrôlés confirmatifs. L'essai contrôlé « Kromhout NCB trial » comportant une intervention sélective sur le niveau d'apport en ALA permettra dans les années à venir de trancher la question qui demeure ouverte (Geleijnse et al., 2010).

Conclusion

Les données récentes de la littérature montrent ainsi une conversion modérée de l'ALA en EPA, et très faible en DHA. Cette conversion est accrue en cas de déficit d'apport en EPA-DHA ou d'augmentation d'apport en ALA. La majorité des études de cohorte basée sur des questionnaires alimentaires a montré une association inverse entre niveau de consommation d'ALA et incidence des complications cardiovasculaires ischémiques. Toutefois, les études transversales et les études de cohortes basées sur des biomarqueurs montrent des résultats plus contradictoires. Dans les études portant sur des populations consommant peu d'EPA et de DHA, le bénéfice de l'ALA en termes cardiovasculaires est plus apparent.

L'absence d'essai d'intervention nutritionnelle spécifique portant sur une durée et des effectifs suffisants ne permet pas d'établir avec certitude qu'un accroissement de la consommation d'ALA puisse conférer un bénéfice cardiovasculaire.

Des arguments issus des données de conversion, de certaines études épidémiologiques et des approches expérimentales (études animales) conduisent néanmoins à envisager un effet bénéfique au plan cardiovasculaire notamment lorsque les apports d'AGPI-LC n-3 sont bas.

Au total, on peut considérer sur la base des études d'observation, qu'un apport de 1 % semble adéquat pour la prévention cardiovasculaire.

c) Rôle du rapport LA/ALA dans la prévention des maladies cardiovasculaires

Le rapport LA/ALA est souvent évoqué. En effet, les acides linoléique et α -linoléique partagent des voies métaboliques communes de désaturation et d'élongation et sont en compétition pour les enzymes assurant leur conversion en leurs produits respectifs : acide arachidonique n-6 et AGPI-LC n-3. La conversion de ces produits en eicosanoïdes, prostaglandines et docosanoïdes, largement impliqués dans les processus d'athérosclérose, dépend donc en partie de la proportion relative de ces deux précurseurs.

Cependant, une récente étude clinique a montré que le taux de conversion de l'ALA en ses dérivés à longue chaîne était déterminé par les quantités d'ALA et de LA dans les régimes et non pas par le rapport entre ces deux AG (Goyens et al., 2006). Ainsi, ce rapport n'a pas beaucoup d'intérêt dès lors que les apports en acides linoléique et α -linoléique sont adéquats. Néanmoins, il prend de l'importance dans les cas de déséquilibre par déficit d'apport en acide α -linoléique et/ou par excès d'apport en acide linoléique et plus encore s'il s'y ajoute un déficit simultané d'apport en EPA et DHA.

d) Effets des AGPI n-3 à longue chaîne

De nombreuses études d'observation épidémiologiques en population et de nombreux essais cliniques randomisés avec des suppléments ont évalué les effets de la consommation d'AGPI-LC n-3, EPA et DHA principalement, sur les facteurs de risque cardiovasculaire et sur la survenue d'évènements cardiovasculaires. Les principaux résultats de ces études sont présentés dans cette revue.

Etudes épidémiologiques d'observation

Des études épidémiologiques prospectives ont montré une diminution des taux de cardiopathies ischémiques et de mort subite chez les sujets qui consomment régulièrement du poisson (Hu et al., 2002). Une méta-analyse des études de cohortes rapporte une diminution de 11 % de la mortalité coronaire chez les sujets consommant du poisson 1 à 3 fois par mois, de 15 % chez ceux qui en consomment une fois par semaine, de 23 % pour 1 à 4 portions par semaine et de 38 % chez ceux qui consomment du poisson 5 fois par semaine ou plus (He et al., 2004b). Une autre méta-analyse montre que la consommation de poisson est associée à une diminution de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux (He et al., 2004a). Plus récemment, une méta-analyse regroupant les études de cohortes avec un suivi supérieur à 1 an a analysé les effets des AGPI-LC n-3 (Wang et al., 2006). Les résultats montrent que la consommation d'AGPI-LC n-3 est associée à une réduction de la mortalité totale, des décès d'origine cardiaque, des taux de mort subite et possiblement d'accidents vasculaires cérébraux. Enfin dans une méta-analyse incluant des essais randomisés et des enquêtes de cohortes de mauvaise qualité, il n'a pas été mis en évidence d'association avec les évènements fatals (Hooper et al., 2006). En conclusion, les études épidémiologiques d'observation mettent en évidence des associations favorables entre la consommation de poisson et la survenue d'évènements cardiovasculaires. Ces associations semblent plus marquées pour les évènements coronaires fatals.

Cependant, les études d'observation ne permettent pas d'établir des liens de causalité entre la consommation d'AGPI-LC n-3 et la prévention des maladies cardiovasculaires. Il est en effet possible qu'une partie des relations mesurées relève de l'existence de facteurs de confusion. Par exemple, l'analyse des caractéristiques des consommateurs habituels de poisson montre que ces derniers présentent des

caractéristiques socio-économiques et des habitudes de vie plus favorables vis-à-vis du risque coronaire que les faibles consommateurs (moins de fumeurs, plus de sportifs etc...). Les essais cliniques sur les facteurs de risque et les essais de prévention randomisés permettent, lorsqu'ils sont bien conduits et présentent des résultats positifs, de conforter les observations épidémiologiques en apportant une preuve expérimentale et contrôlée d'un effet de l'aliment ou du nutriment. De telles preuves sont disponibles pour juger l'effet de la consommation de poisson ou de suppléments d'AGPI-LC n-3 sur la survenue de maladies cardiovasculaires.

Essais de prévention coronaire avec des suppléments en AGPI-LC n-3

Un premier essai (DART 1) de prévention secondaire chez des patients ayant fait un infarctus (Burr et al., 1989) a montré une diminution de 33 % des décès par maladies ischémiques cardiaques chez les sujets qui avaient bénéficié de conseils diététiques pour augmenter leur consommation de poisson jusqu'à 2 fois par semaine comparativement au groupe témoin (absence de conseil sur la consommation de poisson). Ces résultats obtenus chez des patients coronariens confortent les résultats des études épidémiologiques d'observations et suggèrent la possibilité d'un lien causal entre la consommation de poisson et la prévention des accidents coronaires fatals.

D'autres essais de prévention secondaire et un essai chez des patients à haut risque cardiovasculaire (hypercholestérolémiques) ont évalué directement les effets de la supplémentation en EPA et/ou DHA sur les événements cardiovasculaires.

Dans l'étude GISSI, 11 323 patients coronariens ont été randomisés pour recevoir ou non 850 mg.j⁻¹ d'éthyl-ester d'EPA et de DHA (GISSI-prevenzione investigators, 1999) dans une étude ouverte sans placebo. Après 3,5 années de suivi, les taux de mortalité totale et cardiovasculaire ont diminué respectivement de 14 % et 17 % chez les sujets recevant les suppléments. Cet effet était particulièrement marqué dès la première année de suivi, notamment pour les événements coronaires fatals : le risque de mort subite a diminué de 50 % 4 mois après le début de l'essai (Marchioli et al., 2002). Il est à noter que ces bénéfices étaient observés en l'absence d'effet de l'EPA et du DHA sur la cholestérolémie, le LDL-C et le HDL-C.

L'essai randomisé DART II a évalué l'effet de la consommation de poissons gras (2 portions par semaine) et/ou de suppléments en AGPI-LC n-3 (900 mg.j⁻¹ d'EPA et DHA - 3 grammes de Maxepa) sur la mortalité, notamment cardiaque, de 3 114 angineux de moins de 70 ans (Burr et al., 2003). Au terme de 3 à 9 ans de suivi, les taux de décès cardiaque et de mort subite étaient plus élevés chez les patients du groupe « poisson/n-3 » que chez ceux du groupe témoin. Une enquête nutritionnelle ancillaire a évalué les apports nutritionnels des patients impliqués dans DART II. Dans ce travail, la consommation de poisson était de 21,9 g.j⁻¹ dans le groupe expérimental contre 14,0 g.j⁻¹ dans le groupe témoin indiquant des différences d'apports alimentaires très modestes (Ness et al., 2004). Les résultats de DART II ont été largement commentés dans la littérature scientifique. Ils doivent être interprétés avec beaucoup de précautions en raison de limites méthodologiques et de problèmes logistiques lors de la réalisation de l'essai (Burr, 2007, Burr et al., 2005).

L'essai JELIS a été conduit au Japon en prévention primaire et secondaire, chez 18 645 patients présentant une cholestérolémie élevée ($\geq 6,5$ mmol.L⁻¹) et recevant un traitement par une statine (Yokoyama et Origasa, 2003, Yokoyama et al., 2007). Les sujets étaient randomisés en deux groupes pour recevoir ou non de très fortes doses d'EPA (1,8 g.j⁻¹) (open label). Au cours des 4,6 années de suivi, une baisse de 19 % des événements coronaires majeurs était constatée (2,8 % vs. 3,5 % pour le critère combiné de mort subite, infarctus fatal ou non, angor instable, angioplastie et pontage coronariens). La diminution des événements était principalement due à la diminution de l'incidence de l'angor instable et des événements non fatals ; la baisse des événements fatals était semblable dans le groupe témoin et expérimental. Enfin, les résultats étaient homogènes chez les patients avec ou sans antécédents coronariens (-19 % vs. -18 % ; ns). Les résultats de JELIS se distinguent

des résultats des autres essais d'intervention par l'absence d'effets significatifs sur les événements fatals. Ceci s'explique en partie par les caractéristiques des patients, issus d'une population à très faible risque coronaire (Japon), ayant à la base des apports élevés de poisson, de surcroît hypercholestérolémiques traités. Il faut aussi noter que l'interprétation des analyses en sous-groupes est particulièrement difficile en raison du manque de puissance statistique pour juger des événements fatals.

En conclusion, les données des essais de prévention avec des AGPI-LC n-3 ont montré une diminution des événements coronariens, notamment fatals, chez des patients présentant ou non des antécédents d'infarctus du myocarde. Ces résultats sont suffisamment homogènes entre les études pour penser que l'EPA et le DHA diminuent les complications fatales des infarctus du myocarde (Mozaffarian et Rimm, 2006).

Effets sur les marqueurs intermédiaires du risque cardiovasculaire

Fonction plaquettaire et hémostasie

Le potentiel antithrombotique des AGPI-LC n-3 est un des premiers effets mis en évidence par les études sur les esquimaux qui ont des apports élevés en ces AG. Il peut s'expliquer par le mécanisme suivant. En s'incorporant dans les membranes cellulaires, les AGPI-LC n-3 diminuent l'incorporation de l'acide arachidonique. Or l'acide arachidonique et l'EPA sont les précurseurs de deux familles d'eicosanoïdes aux propriétés différentes ; les eicosanoïdes de la série 2 issus de l'acide arachidonique et ceux de la série 3 issus de l'EPA. L'EPA entre ainsi en compétition avec l'acide arachidonique pour l'enzyme clef de la synthèse des eicosanoïdes, la cyclooxygénase, et limite ainsi la synthèse d'eicosanoïdes de la série 2 (dont le thromboxane A2) au profit de ceux de la série 3 (dont le thromboxane A3). Or le thromboxane A2 stimule l'agrégation plaquettaire alors que le thromboxane A3 s'y oppose (pour revue, voir (Calder, 2004)). Les propriétés antithrombotiques des AGPI-LC n-3 restent cependant dans des limites physiologiques, n'entraînant pas de risque hémorragique à des doses quotidiennes allant jusqu'à 3,5 g d'EPA et de DHA (Gerster, 1995, von Schacky et al., 1985).

Impact sur les lipides circulants

L'effet hypotriglycéridémiant des AGPI-LC n-3 est clairement reconnu. Par exemple, une méta-analyse combinant 21 essais randomisés, montre que suite à la consommation d'AGPI-LC n-3 (niveaux d'apport variant d'environ 1 g.j⁻¹ à 5 g.j⁻¹), la triglycéridémie est diminuée de 27 mg/dL (Balk et al., 2006b).

Cet effet a été démontré chez l'animal comme chez l'Homme et s'explique à la fois par une diminution de la synthèse hépatique des triglycérides (par une augmentation de la β oxydation et une diminution de la synthèse des AG) et par une baisse de la synthèse d'apolipoprotéine B conduisant à une moindre sécrétion hépatique de VLDL (pour revue, voir Harris et al., (2008)).

Chez l'animal comme chez l'Homme, le rôle des AGPI-LC n-3 sur la concentration plasmatique en cholestérol total, LDL-C ou HDL-C reste discuté tant les études sont contradictoires et dépendent des espèces étudiés. L'effet des AGPI-LC n-3 sur la cholestérolémie serait toutefois limité (Balk et al., 2004, Eritsland et al., 1995, Hanninen et al., 1989, Luo et al., 1998, Mori et al., 1994).

Effets pariétaux

Une méta-analyse de 36 études cliniques randomisées a montré que la consommation d'huile de poisson (apport quotidien médian 3,7 g d'EPA+DHA) réduit la pression artérielle systolique de 2,1 mm Hg (P<0,01) et la pression artérielle diastolique de 1,6 mm Hg (P<0,01) (Geleijnse et al., 2002).

Une autre méta-analyse plus récente met en évidence une réduction de la pression artérielle systolique de 1,3 mm Hg après ingestion d'huile de poisson (Dickinson et al., 2006).

Ainsi, la consommation d'huile de poisson produit une diminution significative mais de faible intensité de la pression artérielle.

Par ailleurs, des études *in vitro* sur cellules endothéliales montrent que les AGPI-LC n-3 inhibent l'expression des molécules d'adhésion VCAM-1, E-selectin et ICAM (pour revue (Massaro et al., 2008)).

Effets anti inflammatoires

Une étude d'intervention chez des sujets recevant en pré-opératoire $1,4 \text{ g.j}^{-1}$ d'AGPI-LC n-3 a montré que ces AG s'incorporaient dans les plaques lipidiques et que l'infiltration des macrophages et l'épaisseur de la chape fibreuse étaient réduites chez les sujets recevant les AGPI-LC n-3, favorisant ainsi la stabilité de la plaque (Thies et al., 2003).

Par ailleurs, des études *in vitro* montrent que les AGPI-LC n-3 inhibent l'expression et l'activité de COX-2, une enzyme pro-inflammatoire fortement impliquée dans l'angiogenèse et la stabilité de la plaque (pour revue (Massaro et al., 2008)).

Effet sur le rythme cardiaque et les arythmies

Des études expérimentales chez l'animal de laboratoire suggèrent que les AGPI-LC n-3 ont un impact sur la régulation du rythme cardiaque (Kang et Leaf, 1996, London et al., 2007). Ces observations ont stimulé des recherches épidémiologiques et la réalisation d'essais cliniques pour préciser le potentiel antiarythmique des AGPI-LC n-3 chez l'homme.

Fibrillation auriculaire

Les expériences de fibrillations auriculaires induites par stimulation vagale chez le chien montrent une diminution majeure des fibrillations auriculaires chez les animaux recevant des AGPI-LC n-3, suggérant un rôle possible de ces AG dans la prévention de la fibrillation auriculaire (Sarrazin et al., 2007).

Les résultats des études épidémiologiques d'observation sur la fibrillation auriculaire sont équivoques. Chez des sujets âgés, la consommation de poissons grillés et bouillis (par opposition à frits) est associée à une diminution de la survenue des fibrillations auriculaires au cours du vieillissement (Frost et Vestergaard, 2005, Mozaffarian et al., 2004a). En revanche, deux autres études n'ont pas mis en évidence de diminution des fibrillations auriculaires chez les consommateurs de poisson et d'AGPI-LC n-3 ne permettant pas de conclure définitivement sur le rôle des AG dans la prévention de la fibrillation auriculaire (Brouwer et al., 2006, Frost et Vestergaard, 2005). Enfin, dans un essai randomisé en ouvert chez des patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque, l'administration de 2 g d'huile de poisson au décours de l'intervention s'est traduite par une diminution des taux de survenue des fibrillations auriculaires (Calo et al., 2005).

Fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque est un marqueur du risque de mort subite. Une méta-analyse regroupant 30 essais randomisés en double-aveugle montre que la consommation d'huile de poisson (entre 15 et $0,8 \text{ g.j}^{-1}$) s'accompagne chez l'homme d'une diminution de la fréquence cardiaque (Mozaffarian et al., 2005b). Cet effet est particulièrement marqué au cours des traitements prolongés et chez les sujets qui présentent le rythme cardiaque le plus élevé.

Variabilité du rythme cardiaque

La variabilité de la fréquence cardiaque est un indicateur de l'adaptabilité du système cardiovasculaire aux contraintes physiologiques. Les effets de la consommation d'huile de poisson ou d'EPA-DHA sur ce paramètre ont été évalués dans des essais randomisés en double-aveugle. Les résultats de ces études sont équivoques, ne permettant pas de conclure formellement sur l'effet des AGPI-LC n-3 sur la variabilité de la fréquence cardiaque (Geelen et al., 2004, O'Keefe et al., 2006). Ces incertitudes reflètent en partie l'extrême hétérogénéité

des caractéristiques des patients inclus dans ces essais de prévention et les difficultés méthodologiques liées au recueil des critères de jugement de la variabilité de la fréquence cardiaque.

Tachycardies et fibrillations ventriculaires

Chez l'animal de laboratoire, l'ingestion d'huile de poisson ou de suppléments d'EPA et de DHA réduit la survenue des tachycardies et des fibrillations ventriculaires induites par ischémie, mais non par reperfusion (Matthan et al., 2005). Parallèlement à ces observations, plusieurs essais thérapeutiques ont spécifiquement évalué les effets de la consommation d'AG n-3 sur la survenue de troubles du rythme.

Les essais randomisés de prévention des extra-systoles ventriculaires n'ont pas mis en évidence d'effets favorables de l'huile de poisson ou des suppléments d'EPA et de DHA (Geelen et al., 2005, Geelen et al., 2004). Trois essais randomisés contrôlés (Brouwer et al., 2006, Jenkins et al., 2008, Raitt et al., 2005) ont évalué l'effet des suppléments en huile de poisson sur la survenue de fibrillations et tachycardies ventriculaires chez des patients bénéficiant d'un défibrillateur cardiaque (Leaf et al., 2005). Ces études tirent profit de l'enregistrement des épisodes d'arythmie chez des patients bénéficiant d'appareillage d'électrostimulation. Les résultats de ces études sont équivoques ou négatifs ne permettant pas de conclure définitivement quant aux effets des AGPI-LC n-3 sur la survenue d'extrasystoles ventriculaires (Brouwer et al., 2006). Il est possible toutefois que des différences méthodologiques, notamment sur les critères d'inclusion des patients dans les études, de leurs antécédents coronaires ou des traitements anti-arythmiques associés aient brouillé l'interprétation des résultats.

Pour conclure sur le rythme cardiaque, les essais randomisés ont clairement montré que l'huile de poisson et les AGPI-LC n-3 (EPA et DHA) ont un impact non discutable sur la fréquence cardiaque. En revanche, les patients présentant des antécédents de troubles du rythme ventriculaires, notamment sur des cœurs non ischémiques, ne semblent pas tirer profit des apports en ces AG pour prévenir les récives.

- Autres effets :

Plusieurs études tant épidémiologiques qu'expérimentales ont évoqué une association favorable entre les AGPI-LC n-3 et la prévention de l'insuffisance cardiaque. Cette hypothèse a été vérifiée dans un essai thérapeutique randomisé en double-aveugle chez des patients présentant une insuffisance cardiaque de grade 2 à 4 selon la classification de la New York Heart Association (Tavazzi et al., 2008). Les sujets recevaient 1 g.j⁻¹ d'AGPI-LC n-3 (n=3494) ou du placebo (n=3481). Après une durée médiane de suivi de 3,9 ans, 27 % des patients étaient décédés dans le groupe AGPI-LC n-3 contre 29 % dans le groupe placebo (RR ajusté 0,91 [95,5 % IC 0,833–0,998], P =0,041). 57 % des sujets du groupe AGPI-LC n-3 et 59 % des sujets du groupe placebo étaient morts ou admis à l'hôpital pour un événement cardiovasculaire (RR 0,92 [99% IC 0,849–0,999], P =0,009). Les résultats indiquent que la consommation d'un supplément de 1 g.j⁻¹ d'AGPI-LC n-3 apporte un bénéfice chez ces patients à haut risque de décès sur la mortalité et le nombre d'admissions à l'hôpital. En revanche, les AGPI-LC n-3 n'apportent aucun bénéfice pour la prévention des rechutes de défaillance cardiaque.

Contrairement aux études sur les facteurs de risque, les travaux portant sur l'effet des AGPI-LC n-3 sur les lésions vasculaires, mesurées par des techniques d'imagerie vasculaire, sont moins nombreux. Les résultats de ces études ont fait l'objet d'une méta-analyse qui n'a pas mis en évidence d'effet des AGPI-LC n-3 sur les marqueurs de l'athérosclérose carotidienne (épaisseur intima-media) (Balk et al., 2006a).

Conclusion

La relation entre la consommation de poisson ou d'EPA-DHA et le risque cardiovasculaire dépend des paramètres évalués. Ainsi, la prévention des morts subites augmente rapidement avec les apports puis se stabilise. A l'inverse, la baisse de la triglycéridémie est linéaire et proportionnelle aux quantités consommées. Les études épidémiologiques et les essais d'intervention montrent que la consommation de poisson ou d'EPA et DHA diminue la mortalité cardio-vasculaire. Ces effets sont observés pour des apports compris entre $0,4 \text{ g.j}^{-1}$ et $1,8 \text{ g.j}^{-1}$ d'AGPI-LC n-3 (EPA-DHA) chez des patients avec des antécédents vasculaires, mais ils sont moins bien documentés en prévention primaire.

Par conséquent, un apport journalier de 500 mg d'EPA et DHA (soit 0,25 % de l'AE) semble justifié pour la population générale dans une perspective de prévention cardio-vasculaire. Cet apport, sur la base des études d'intervention peut atteindre 750 mg pour les sujets à haut risque cardiovasculaire (Mozaffarian et Rimm, 2006).

5.2.5. Acides gras trans

Dans son précédent rapport, l'Afssa (2005) a conclu que les AG *trans* devaient être réunis ensemble derrière la définition chimique. Les données disponibles n'étaient en effet pas en mesure de permettre une solide distinction entre les deux principales sources : naturelle (matières grasses laitières et viandes de ruminants) et technologique (matières grasses partiellement hydrogénées), sur la base de leurs effets biologiques et de leurs effets sur la santé, en particulier en ce qui concerne les maladies cardiovasculaires.

Depuis 2005, de nouvelles données sont disponibles. Ces données concernent à la fois les AG conjugués (voir par ailleurs acide ruménique et cancer) et les AG *trans* monoinsaturés (18:1 *trans*), les plus abondants dans la consommation, issus de 2 sources, *i.e.* une source naturelle (produits issus de ruminants ou R-TFA « ruminant-*trans* fatty acids »), l'autre technologique (huiles végétales partiellement hydrogénées ou IP-TFA « industrially produced *trans* fatty acids ») (Stender et al., 2006).

a) Données épidémiologiques

Depuis une première étude sur la cohorte américaine Nurses' Health Study en 1993 (Willett et al., 1993), plusieurs études de cohortes (Ascherio, 2006, Hu et al., 1997, Oomen et al., 2001b, Pietinen et al., 1997) et cas témoins (Ascherio et al., 1994) ont montré une association des apports en AG *trans* totaux avec une augmentation du risque de maladie des coronaires ou de mortalité cardiovasculaire, dans des populations présentant des consommations élevées d'AG *trans*, notamment d'origine industrielle (Etats-Unis, Pays-Bas, Finlande). L'augmentation du risque n'apparaît significative que pour des apports supérieurs à 4-5 g.j⁻¹ (2 % de l'AE et plus). Dans les études où sont distingués les AG *trans* issus de ruminants de ceux d'origine industrielle (Ascherio et al., 1994, Pietinen et al., 1997, Willett et al., 1993), il apparaît que l'augmentation du risque, quand elle existe, est liée aux apports élevés en AG *trans* d'origine industrielle, soit environ 3,5-5 g.j⁻¹ (plus de 1,5 % de l'AE). On n'observe pas d'association avec les AG *trans* issus de ruminants, mais les apports les plus élevés en ces AG sont de l'ordre de 2,5 g.j⁻¹ dans ces populations (1 % de l'AE). A ces niveaux d'apports, les AG *trans* d'origine industrielle ne sont pas non plus associés à une augmentation du risque, de sorte que, d'après ces études d'observation, on ne peut pas comparer les effets des deux types d'AG *trans*, à dose égale, sur la survenue de maladie ou de mortalité cardiovasculaire. Toutes les études ne constatent pas une augmentation du risque avec les AG *trans* : une étude transversale en Ecosse ne montre aucune association du risque de maladie des coronaires avec les apports en AG *trans*, quelle que soit leur origine, et malgré des apports élevés (11,9 g.j⁻¹ d'acide gras *trans* totaux pour le quintile supérieur chez les hommes) (Bolton-Smith et al., 1996). Ces travaux sont discutés dans des revues récentes (Mozaffarian et al., 2006, Weggemans et al., 2004, Willett, 2006). Une étude prospective récente issue d'une cohorte danoise apporte quelques éléments nouveaux (Jakobsen et al., 2008) : dans cette cohorte de 3686 hommes et femmes suivis pendant 18 ans, l'apport en AG *trans* issus de ruminants n'est pas associé avec le risque de survenue de maladie des coronaires, les apports les plus élevés atteignant ici 1,1 % de l'AE (2,8-4,9 g.j⁻¹ dans le quintile le plus élevé, chez les hommes) ; l'association avec les AG *trans* d'origine industrielle et les AG *trans* totaux n'a pas été recherchée. Une grande étude cas-témoins au Costa-Rica a montré une association du risque d'infarctus du myocarde avec le 18:2 *trans* du tissu adipeux (non avec le 18:1 *trans*) (Baylin et al., 2003, Colon-Ramos et al., 2006). Cette association n'est plus observée quelques années plus tard dans un autre échantillon de la même population, après que les apports en AG *trans* aient été diminués (de 4,1 à 2,9 g.j⁻¹ en moyenne) par réduction de la teneur des aliments en AG *trans* d'origine industrielle (Colon-Ramos et al., 2006).

Au total, les données épidémiologiques montrent souvent une augmentation du risque de maladie des coronaires avec les apports élevés en AG *trans* totaux et en AG *trans* d'origine industrielle, mais pas avec les AG *trans* issus de ruminants aux niveaux où ils sont consommés dans les populations occidentales.

b) Etudes d'intervention sur les biomarqueurs

Les effets des AG *trans* d'origine industrielle sur les biomarqueurs sanguins du risque cardiovasculaire ont fait l'objet d'études assez nombreuses (Ascherio, 2006, Hunter, 2006, Lichtenstein et al., 1999, pour revue, Willett, 2006).

Pour des apports élevés (3,5 % de l'AE et plus), ils ont montré des effets négatifs reproductibles : augmentation du cholestérol-LDL et diminution du cholestérol-HDL. En revanche, peu d'études d'intervention ont été réalisées sur les effets comparés des AG *trans* d'origine industrielle ou animale sur différents marqueurs de risque cardiovasculaire. A ce jour, les données du protocole « Transfact » (Chardigny et al., 2006) sont disponibles. Il s'agit d'une étude d'intervention en « cross-over » randomisée dans laquelle 40 volontaires ont reçu pendant 3 semaines des AG *trans* (environ 5-5,5 % de l'AET) issus du lait de vache ou d'origine technologique. Les résultats obtenus montrent une différence de réponse entre hommes et femmes. Une diminution du HDL-cholestérol est observée chez les hommes avec les deux sources d'AG *trans* alors que, chez les femmes, cette diminution n'est significative qu'avec les AG *trans* d'origine technologique, et elle est alors plus marquée que chez les hommes. Chez les femmes, pas chez les hommes, le LDL-cholestérol est augmenté avec les AG *trans* d'origine naturelle ; cette augmentation est due à une augmentation des particules LDL de grande taille (les LDL les plus athérogènes étant celles de petite taille) ; les AG *trans* d'origine technologique n'ont pas cet effet (Chardigny et al., 2008).

Dans une autre étude d'intervention au Canada (Motard-Belanger et al., 2008), des hommes ont consommé pendant 4 semaines des régimes enrichis en AG *trans* ou un régime témoin dans un protocole « cross-over » randomisé. La consommation de 4,2 g/2500 kcal (1,5 % de l'AE) d'AG *trans* issus du lait de vache est sans effet sur les marqueurs plasmatiques du risque cardiovasculaire, alors qu'une dose plus élevée (10,2 g/2500 kcal, 3,6 % de l'AE) d'AG *trans* issus du lait de vache ou d'origine technologique modifie ces marqueurs dans le sens d'une augmentation du risque (augmente le cholestérol-LDL et diminue le cholestérol-HDL), à peu près de la même façon pour les deux sources d'AG *trans*.

Malgré des différences, ces deux études sont cohérentes entre elles, montrant qu'à dose élevée (3,5 % de l'AE), les AG *trans* d'origine naturelle ou d'origine technologique modifient tendanciellement les biomarqueurs lipidiques dans le sens d'une augmentation du risque. L'étude canadienne (Motard-Belanger et al., 2008) est cohérente avec les études épidémiologiques, montrant qu'aux doses accessibles par l'alimentation (moins de 1,5 % de l'AE), les AG *trans* issus des ruminants ne modifient pas les paramètres lipidiques liés au risque cardiovasculaire. A ces mêmes doses, les AG *trans* industriels n'ont peut-être, eux non plus, pas d'effet avéré sur les biomarqueurs lipidiques, leurs effets négatifs sur le cholestérol-LDL et le cholestérol-HDL ayant été mis en évidence à des doses nettement supérieures (3,5 % de l'AE et plus) (Ascherio, 2006, Hunter, 2006, Lichtenstein et al., 1999).

c) Conclusion

D'après les données résumées ci-dessus, les AG *trans* issus des ruminants sont consommés en France à hauteur de 0,5-0,7 % de l'AE en moyenne et jusqu'à 1,5 % de l'AE pour les plus forts consommateurs. A ces niveaux, les AG *trans* issus des ruminants ne montrent pas d'effets négatifs sur les biomarqueurs lipidiques du risque cardiovasculaire, et ne sont pas associés à une augmentation de ce risque dans les études épidémiologiques. En revanche, un risque accru d'événements cardiovasculaires est associé aux AG *trans* d'origine technologique et aux AG *trans* totaux, à des niveaux élevés de consommation (plus de 1,5 % et 2 % de l'AE, respectivement) dans les études épidémiologiques d'observation.

5.2.6. Conclusion générale sur les acides gras et le risque cardiovasculaire

Les apports alimentaires d'AG peuvent influencer le risque cardiovasculaire en agissant sur plusieurs marqueurs de risque mais également sur d'autres paramètres liés au développement de l'athérosclérose : cholestérolémie, triglycéridémie, inflammation, fréquence cardiaque, pression artérielle, etc. Il est de ce fait primordial de considérer globalement les effets relatifs à ces différents facteurs. Par ailleurs, l'étude des effets des AG se fait rarement par supplémentation (c'est uniquement le cas des AGPI n-3 à longue chaîne) mais bien souvent par substitution d'un ou d'un type d'AG à un autre, ce qui ne permet pas de discriminer l'effet de la présence de l'AG étudié de celui de l'absence de l'AG auquel il est substitué, souvent jugé délétère.

Lipides totaux

Il n'y a pas de bénéfice à des apports lipidiques inférieurs à 35 % de l'AE sur le plan cardiovasculaire indépendamment d'une variation durable du poids, et indépendamment d'une réduction d'un apport excessif en AGS. Les études existantes ne montrent pas d'augmentation du risque pour des apports jusqu'à 40 % de l'AE.

AGS

Les anciennes études épidémiologiques d'observation réalisées sur des populations à forts apports en AGS (jusqu'à 21 % de l'AE dans l'étude des 7 pays) ont montré qu'un apport excessif en AGS est associé à un risque coronarien accru alors qu'une alimentation pauvre en AGS et riche en AGMI et plus encore en AGPI, est associée à une faible mortalité coronarienne. Cette association observée avec des niveaux d'apport élevés pourrait s'expliquer par une élévation du cholestérol-LDL, mais les AGS augmentent aussi le cholestérol-HDL, par ailleurs considéré comme facteur protecteur.

Par ailleurs, chez les sujets ayant une maladie cardiovasculaire, une réduction de l'apport en AGS, sans perte de poids, au bénéfice d'un apport glucidique accru, n'est pas favorable sur l'athérosclérose coronarienne. Finalement, une récente méta-analyse conclut à l'absence d'association entre les apports en AGS et le risque de maladies cardiovasculaires et coronariennes.

Soulignons qu'il n'y a pas d'étude d'intervention réalisée spécifiquement avec les AGS. En effet, toutes les études disponibles font varier également d'autres AG et en particulier les AGPI.

Par ailleurs, des données montrent que les effets attribués aux AGS diffèrent fortement selon les AGS considérés. Plus précisément, les AG à chaîne courte et moyenne ainsi que l'acide stéarique ne sont pas hypercholestérolémiants.

Les recommandations antérieures (y compris ANC 2001 et sociétés savantes) avaient déterminé, sur la base des études disponibles, une limite supérieure pour l'ensemble des AGS à 8 ou 10 % de l'AE. La littérature récente suggère fortement de distinguer les AG athérogènes en cas d'excès (acides palmitique, myristique et laurique) des autres (AG à chaîne courte et moyenne, acide stéarique). Il est donc pertinent et prudent de considérer que ces limites historiques peuvent s'appliquer à la somme des trois AGS athérogènes en cas d'excès.

Les autres AGS (AG à chaîne courte et moyenne, acide stéarique) n'ayant pas d'effet délétère connu, leur apport ne peut être abordé que dans une approche globale incluant tous les AG. Notons que la consommation d'acide stéarique à hauteur de 2-3 % de l'AE n'induit aucun effet délétère.

AGMI

Il n'y a aucune étude d'intervention en prévention cardiovasculaire et peu d'études d'observation spécifiques sur les AGMI (c'est à dire l'acide oléique, essentiellement). Ces études ont pour la plupart été réalisées avec l'huile d'olive (très riche en acide oléique) et suggèrent que l'acide oléique exerce un effet favorable sur le profil lipidique en remplacement d'un excès d'AGS. Il semble que cet effet bénéfique soit observé jusqu'à environ 20 % de l'AE. Les autres effets bénéfiques sur les différents facteurs de risque cardiovasculaire sont encore incertains et semblent liés pour une part importante aux composants de la fraction non AG de l'huile d'olive.

Ainsi, il apparaît que dans le cadre d'une alimentation apportant des lipides à hauteur de 35-40 % de l'AE, un apport minimal en acide oléique de l'ordre de 15 % de l'AE est conseillé afin d'éviter la consommation excessive d'AGS C12:0, C14:0 et C16:0, dans ce cas athérogènes.

Acide linoléique

Un très faible apport en acide linoléique est défavorable sur le plan du risque cardiovasculaire tandis qu'un apport excessif l'est également. De plus, des apports élevés (>5 %) conduisent à induire un rapport n-6/n-3 trop élevé (> 5). Sur la base des études d'observation il existe donc des arguments pour considérer que l'acide linoléique est bénéfique pour des apports modérés et suffisants. Ceux-ci se situent entre 3 et 5 % de l'AE. De plus, le bénéfice observé sur la morbidité cardiovasculaire (mais pas sur la mortalité) dans certaines études d'intervention ne peut pas être dissocié de la suppression d'AG *trans*, de la réduction des apports en AGS lorsqu'ils sont excessifs, et de la présence d'acide α -linoléique (voire d'EPA et de DHA) dont l'apport n'a pas été pris en compte dans la plupart des études épidémiologiques concernant l'acide linoléique ce qui a conduit à surestimer son rôle et son besoin.

En l'absence d'étude d'intervention probante permettant de valider un niveau d'apport en acide linoléique, il n'y a pas lieu de recommander des apports en acide linoléique au-delà de 5 % de l'AE en termes de prévention du risque cardiovasculaire.

Acide α -linoléique

Les données récentes de la littérature montrent une conversion modérée de l'ALA en EPA, et très faible en DHA. Cette conversion est accrue en cas de déficit d'apport en EPA-DHA ou d'apports accrus en ALA. La majorité des études de cohorte a montré une association inverse entre niveau de consommation d'ALA et incidence des complications cardiovasculaires ischémiques, sans toutefois que l'association soit significative en méta analyse. Dans les études portant sur des populations consommant peu d'EPA et de DHA, le bénéfice de l'ALA en termes cardiovasculaires est plus apparent. L'absence d'essai d'intervention nutritionnelle spécifique portant sur une durée et des effectifs suffisants ne permet pas d'établir avec certitude qu'un accroissement de la consommation d'ALA puisse conférer un bénéfice cardiovasculaire. Des arguments issus des données de conversion, de certaines études épidémiologiques et des approches expérimentales (études animales) conduisent à envisager un effet bénéfique au plan cardiovasculaire notamment lorsque les apports d'AGPI-LC n-3 sont bas.

Au total, on peut considérer sur la base des études d'observation, qu'un apport d'ALA de 1 % de l'AE semble adéquat pour la prévention cardiovasculaire.

AGPI n-3 à longue chaîne

La relation entre la consommation de poisson ou d'EPA-DHA et le risque cardiovasculaire dépend des paramètres évalués. Ainsi, la prévention des morts subites augmente rapidement avec les apports puis se stabilise. A l'inverse, la baisse des triglycérides est linéaire et proportionnelle aux quantités consommées. Les études épidémiologiques et les essais d'intervention montrent que la consommation de poisson ou d'EPA et DHA diminue la mortalité cardio-vasculaire. Ces effets sont observés pour des apports compris entre $0,4 \text{ g.j}^{-1}$ et $1,8 \text{ g.j}^{-1}$ d'AG n-3 à longue chaîne (EPA-DHA) chez des patients avec des antécédents vasculaires, mais ils sont moins bien documentés en prévention primaire.

Par conséquent, un apport journalier de 500 mg d'EPA et DHA (soit 0,25 % de l'AE) semble justifié pour la population générale dans une perspective de prévention cardio-vasculaire. Cet apport, sur la base des études d'intervention, peut atteindre 750 mg pour les sujets à haut risque cardiovasculaire.

AG trans

D'après les études disponibles, les AG *trans* issus des ruminants sont consommés en France à hauteur de 0,5-0,7 % de l'AE en moyenne et jusqu'à 1,5 % de l'AE pour les plus forts consommateurs. A ces niveaux, les AG *trans* issus des ruminants ne montrent pas d'effets négatifs sur les biomarqueurs lipidiques du risque cardiovasculaire, et ne sont pas associés à une augmentation de ce risque dans les études épidémiologiques. En revanche, un risque accru d'événements cardiovasculaires est associé aux AG *trans* d'origine technologique et aux AG *trans* totaux à des niveaux élevés de consommation (plus de 1,5 % et 2 % de l'AE, respectivement) dans les études épidémiologiques d'observation.

5.2.7. Références

- Abia, R., Perona, J. S., Pacheco, Y. M., Montero, E., Muriana, F. J. & Ruiz-Gutierrez, V. (1999) Postprandial triacylglycerols from dietary virgin olive oil are selectively cleared in humans. *J Nutr*, 129, 2184-91.
- Afssa (2005) Risques et bénéfices, pour la santé des AG trans apportés par les aliments. Recommandations. <http://www.afssa.fr/Documents/NUT-Ra-AGtrans.pdf>.
- Albert, C. M., Campos, H., Stampfer, M. J., Ridker, P. M., Manson, J. E., Willett, W. C. & Ma, J. (2002) Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med*, 346, 1113-8.
- Albert, C. M., Oh, K., Whang, W., Manson, J. E., Chae, C. U., Stampfer, M. J., Willett, W. C. & Hu, F. B. (2005) Dietary α -linolenic acid intake and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease. *Circulation*, 112, 3232-8.
- Allman-Farinelli, M. A., Hall, D., Kingham, K., Pang, D., Petocz, P. & Favaloro, E. J. (1999) Comparison of the effects of two low fat diets with different α -linolenic:linoleic acid ratios on coagulation and fibrinolysis. *Atherosclerosis*, 142, 159-68.
- Artaud-Wild, S. M., Connor, S. L., Sexton, G. & Connor, W. E. (1993) Differences in coronary mortality can be explained by differences in cholesterol and saturated fat intakes in 40 countries but not in France and Finland. A paradox. *Circulation*, 88, 2771-9.
- Arterburn, L. M., Hall, E. B. & Oken, H. (2006) Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr*, 83, 1467S-1476S.
- Ascherio, A., Hennekens, C. H., Buring, J. E., Master, C., Stampfer, M. J. & Willett, W. C. (1994) Trans-fatty acids intake and risk of myocardial infarction. *Circulation*, 89, 94-101.
- Ascherio, A., Rimm, E. B., Giovannucci, E. L., Spiegelman, D., Stampfer, M. & Willett, W. C. (1996) Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *BMJ*, 313, 84-90.
- Ascherio, A. (2006) Trans fatty acids and blood lipids. *Atheroscler Suppl*, 7, 25-7.
- Balk, E., Chung, M., Lichtenstein, A., Chew, P., Kupelnick, B., Lawrence, A., Devine, D. & Lau, J. (2004) Effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular risk factors and intermediate markers of cardiovascular disease. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*, 1-6.
- Balk, E. M., Lichtenstein, A. H., Chung, M., Kupelnick, B., Chew, P. & Lau, J. (2006a) Effects of omega-3 fatty acids on coronary restenosis, intima-media thickness, and exercise tolerance: a systematic review. *Atherosclerosis*, 184, 237-46.
- Balk, E. M., Lichtenstein, A. H., Chung, M., Kupelnick, B., Chew, P. & Lau, J. (2006b) Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis*, 189, 19-30.
- Barcelo-Coblijn, G., Murphy, E. J., Othman, R., Moghadasian, M. H., Kashour, T. & Friel, J. K. (2008) Flaxseed oil and fish-oil capsule consumption alters human red blood cell n-3 fatty acid composition: a multiple-dosing trial comparing 2 sources of n-3 fatty acid. *Am J Clin Nutr*, 88, 801-9.
- Barr, S. L., Ramakrishnan, R., Johnson, C., Holleran, S., Dell, R. B. & Ginsberg, H. N. (1992) Reducing total dietary fat without reducing saturated fatty acids does not significantly lower total plasma cholesterol concentrations in normal males. *Am J Clin Nutr*, 55, 675-81.
- Baylin, A., Kabagambe, E. K., Ascherio, A., Spiegelman, D. & Campos, H. (2003) Adipose tissue α -linolenic acid and nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rica. *Circulation*, 107, 1586-91.
- Baylin, A., Ruiz-Narvaez, E., Kraft, P. & Campos, H. (2007) α -Linolenic acid, delta6-desaturase gene polymorphism, and the risk of nonfatal myocardial infarction. *Am J Clin Nutr*, 85, 554-60.
- Bemelmans, W. J. E., Broer, J., Feskens, E. J. M., Smit, A. J., Muskiet, F. A. J., Lefrandt, J. D., Bom, V. J. J., May, J. F. & Meyboom-De Jong, B. (2002) Effect of an increased intake of alpha-linolenic acid and group nutritional education on cardiovascular risk factors: The Mediterranean α -linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) study. *Am J Clin Nutr*, 75, 221-7.
- Berry, E. M., Eisenberg, S., Friedlander, Y., Harats, D., Kaufmann, N. A., Norman, Y. & Stein, Y. (1992) Effects of diets rich in monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins--the Jerusalem Nutrition Study. II. Monounsaturated fatty acids vs carbohydrates. *Am J Clin Nutr*, 56, 394-403.

- Berry, E. M. (2001) Who's afraid of n-6 polyunsaturated fatty acids? Methodological considerations for assessing whether they are harmful. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 11, 181-8.
- Berry, S. E., Miller, G. J. & Sanders, T. A. (2007) The solid fat content of stearic acid-rich fats determines their postprandial effects. *Am J Clin Nutr*, 85, 1486-94.
- Biong, A. S., Veierod, M. B., Ringstad, J., Thelle, D. S. & Pedersen, J. I. (2006) Intake of milk fat, reflected in adipose tissue fatty acids and risk of myocardial infarction: a case-control study. *Eur J Clin Nutr*, 60, 236-44.
- Blankenhorn, D. H., Johnson, R. L., Mack, W. J., El Zein, H. A. & Vailas, L. I. (1990) The influence of diet on the appearance of new lesions in human coronary arteries. *JAMA*, 263, 1646-52.
- Bolton-Smith, C., Woodward, M., Fenton, S. & Brown, C. A. (1996) Does dietary trans fatty acid intake relate to the prevalence of coronary heart disease in Scotland? *Eur Heart J*, 17, 837-45.
- Boniface, D. R. & Tefft, M. E. (2002) Dietary fats and 16-year coronary heart disease mortality in a cohort of men and women in Great Britain. *Eur J Clin Nutr*, 56, 786-92.
- Brouwer, I. A., Zock, P. L., Camm, A. J., Bocker, D., Hauer, R. N., Wever, E. F., Dullemeijer, C., Ronden, J. E., Katan, M. B., Lubinski, A., Buschler, H. & Schouten, E. G. (2006) Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) randomized trial. *JAMA*, 295, 2613-9.
- Brzosko, S., De Curtis, A., Murzilli, S., De Gaetano, G., Donati, M. B. & Iacoviello, L. (2002) Effect of extra virgin olive oil on experimental thrombosis and primary hemostasis in rats. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 12, 337-42.
- Burdge, G. C., Finnegan, Y. E., Minihane, A. M., Williams, C. M. & Wootton, S. A. (2003) Effect of altered dietary n-3 fatty acid intake upon plasma lipid fatty acid composition, conversion of [¹³C]α-linolenic acid to longer-chain fatty acids and partitioning towards beta-oxidation in older men. *Br J Nutr*, 90, 311-21.
- Burr, M. L., Fehily, A. M., Gilbert, J. F., Rogers, S., Holliday, R. M., Sweetnam, P. M., Elwood, P. C. & Deadman, N. M. (1989) Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*, 2, 757-61.
- Burr, M. L., Ashfield-Watt, P. A., Dunstan, F. D., Fehily, A. M., Breay, P., Ashton, T., Zotos, P. C., Haboubi, N. A. & Elwood, P. C. (2003) Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr*, 57, 193-200.
- Burr, M. L., Dunstan, F. D. & George, C. H. (2005) Is fish oil good or bad for heart disease? Two trials with apparently conflicting results. *J Membr Biol*, 206, 155-63.
- Burr, M. L. (2007) Secondary prevention of CHD in UK men: the Diet and Reinfarction Trial and its sequel. *Proc Nutr Soc*, 66, 9-15.
- Calder, P. C. (2004) n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. *Clin Sci (Lond)*, 107, 1-11.
- Calo, L., Bianconi, L., Colivicchi, F., Lambertini, F., Loricchio, M. L., De Ruvo, E., Meo, A., Pandozi, C., Staibano, M. & Santini, M. (2005) N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 45, 1723-8.
- Campos, H., Baylin, A. & Willett, W. C. (2008) A-linolenic acid and risk of nonfatal acute myocardial infarction. *Circulation*, 118, 339-45.
- Carmena, R., Ascaso, J. F., Camejo, G., Varela, G., Hurt-Camejo, E., Ordovas, J. M., Martinez-Valls, J., Bergstrom, M. & Wallin, B. (1996) Effect of olive and sunflower oils on low density lipoprotein level, composition, size, oxidation and interaction with arterial proteoglycans. *Atherosclerosis*, 125, 243-55.
- Caruso, D., Berra, B., Giavarini, F., Cortesi, N., Fedeli, E. & Galli, G. (1999) Effect of virgin olive oil phenolic compounds on in vitro oxidation of human low density lipoproteins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 9, 102-7.
- Cater, N. B., Heller, H. J. & Denke, M. A. (1997) Comparison of the effects of medium-chain triacylglycerols, palm oil, and high oleic acid sunflower oil on plasma triacylglycerol fatty acids and lipid and lipoprotein concentrations in humans. *Am J Clin Nutr*, 65, 41-5.
- Caughey, G. E., Mantzioris, E., Gibson, R. A., Cleland, L. G. & James, M. J. (1996) The effect on human tumor necrosis factor α and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr*, 63, 116-22.
- Chan, J. K., Bruce, V. M. & McDonald, B. E. (1991) Dietary α-linolenic acid is as effective as oleic acid and linoleic acid in lowering blood cholesterol in normolipidemic men. *Am J Clin Nutr*, 53, 1230-4.

- Chan, J. K., McDonald, B. E., Gerrard, J. M., Bruce, V. M., Weaver, B. J. & Holub, B. J. (1993) Effect of dietary α -linolenic acid and its ratio to linoleic acid on platelet and plasma fatty acids and thrombogenesis. *Lipids*, 28, 811-7.
- Chardigny, J. M., Malpuech-Brugere, C., Dionisi, F., Bauman, D. E., German, B., Mensink, R. P., Combe, N., Chaumont, P., Barbano, D. M., Enjalbert, F., Bezelgues, J. B., Cristiani, I., Moulin, J., Boirie, Y., Golay, P. A., Giuffrida, F., Sebedio, J. L. & Destailats, F. (2006) Rationale and design of the TRANSFACT project phase I: a study to assess the effect of the two different dietary sources of trans fatty acids on cardiovascular risk factors in humans. *Contemp Clin Trials*, 27, 364-73.
- Chardigny, J. M., Destailats, F., Malpuech-Brugere, C., Moulin, J., Bauman, D. E., Lock, A. L., Barbano, D. M., Mensink, R. P., Bezelgues, J. B., Chaumont, P., Combe, N., Cristiani, I., Joffre, F., German, J. B., Dionisi, F., Boirie, Y. & Sebedio, J. L. (2008) Do trans fatty acids from industrially produced sources and from natural sources have the same effect on cardiovascular disease risk factors in healthy subjects? Results of the trans Fatty Acids Collaboration (TRANSFACT) study. *Am J Clin Nutr*, 87, 558-66.
- Christensen, J. H., Schmidt, E. B., Molenberg, D. & Toft, E. (2005) α -linolenic acid and heart rate variability in women examined for coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 15, 345-51.
- Clarke, R., Frost, C., Collins, R., Appleby, P. & Peto, R. (1997) Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ*, 314, 112-7.
- Cobb, L. A., Baum, R. S., Alvarez, H., 3rd & Schaffer, W. A. (1975) Resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation: 4 years follow-up. *Circulation*, 52 (6 Suppl), III223-35.
- Colon-Ramos, U., Baylin, A. & Campos, H. (2006) The relation between trans fatty acid levels and increased risk of myocardial infarction does not hold at lower levels of trans fatty acids in the Costa Rican food supply. *J Nutr*, 136, 2887-92.
- Connor, S. L., Gustafson, J. R., Artaud-Wild, S. M., Flavell, D. P., Classick-Kohn, C. J., Hatcher, L. F. & Connor, W. E. (1986) The cholesterol/saturated-fat index: an indication of the hypercholesterolaemic and atherogenic potential of food. *Lancet*, 1, 1229-32.
- Covas, M. I., Ruiz-Gutierrez, V., De La Torre, R., Kafatos, A., Lamuela-Raventos, R. M., Osada, J., Owen, R. W. & Visioli, F. (2006) Minor components of olive oil: evidence to date of health benefits in humans. *Nutr Rev*, 64, manquent les 1ère et dernière pages.
- Dayton, S. & Pearce, M. L. (1969) Diet high in unsaturated fat. A controlled clinical trial., *Minn Med*, 52, 1237-42.
- De Lorgeril, M., Renaud, S., Mamelle, N., Salen, P., Martin, J. L., Monjaud, I., Guidollet, J., Touboul, P. & Delaye, J. (1994) Mediterranean α -linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*, 343, 1454-9.
- De Lorgeril, M., Salen, P., Martin, J. L., Monjaud, I., Delaye, J. & Mamelle, N. (1999) Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*, 99, 779-85.
- Delplanque, B., Le Roy, B., Mendy, F., Fenard, E., Thaminy-Dekar, A., Syeda, F., Combe, F., Ruelland, A., Borel, P., Tanguy, S. & Vandeputte, B. (2002) Définition des limites de flexibilité des apports en acides oléique, linoléique et α -linoléique sur la lipidémie et les paramètres d'athéromatose chez l'homme : intérêt des huiles végétales combinées. *Oléagineux Corps gras Lipides*, 9, 237-43.
- Denke, M. A. & Frantz, I. D., Jr. (1993) Response to a cholesterol-lowering diet: efficacy is greater in hypercholesterolemic subjects even after adjustment for regression to the mean. *Am J Med*, 94, 626-31.
- Di Benedetto, R., Vari, R., Scaccocchio, B., Filesi, C., Santangelo, C., Giovannini, C., Matarrese, P., D'archivio, M. & Masella, R. (2007) Tyrosol, the major extra virgin olive oil compound, restored intracellular antioxidant defences in spite of its weak antioxidative effectiveness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 17, 535-45.
- Dickinson, H. O., Mason, J. M., Nicolson, D. J., Campbell, F., Beyer, F. R., Cook, J. V., Williams, B. & Ford, G. A. (2006) Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens*, 24, 215-33.
- Djousse, L., Pankow, J. S., Eckfeldt, J. H., Folsom, A. R., Hopkins, P. N., Province, M. A., Hong, Y. & Ellison, R. C. (2001) Relation between dietary linolenic acid and coronary artery disease in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Clin Nutr*, 74, 612-9.
- Djousse, L., Hunt, S. C., Arnett, D. K., Province, M. A., Eckfeldt, J. H. & Ellison, R. C. (2003a) Dietary linolenic acid is inversely associated with plasma triacylglycerol: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Clin Nutr*, 78, 1098-102.

- Djoussé, L., Folsom, A. R., Province, M. A., Hunt, S. C., Ellison, R. C. (2003b) Dietary linolenic acid and carotid atherosclerosis: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Clin Nutr*, 77, 819-25.
- Djoussé, L., Arnett, D. K., Carr, J. J., Eckfeldt, J. H., Hopkins, P. N., Province, M. A. & Ellison, R. C. (2005) Dietary linolenic acid is inversely associated with calcified atherosclerotic plaque in the coronary arteries: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Circulation*, 111, 2921-6.
- Dolecek, T. A. (1992) Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial., *Proc Soc Exp Biol Med*, 200, 177-182.
- Dreon, D. M., Fernstrom, H. A., Campos, H., Blanche, P., Williams, P. T. & Krauss, R. M. (1998) Change in dietary saturated fat intake is correlated with change in mass of large low-density-lipoprotein particles in men. *Am J Clin Nutr*, 67, 828-36.
- Dreon, D. M., Fernstrom, H. A., Williams, P. T. & Krauss, R. M. (1999) A very low-fat diet is not associated with improved lipoprotein profiles in men with a predominance of large, low-density lipoproteins. *Am J Clin Nutr*, 69, 411-8.
- Dwyer, J. H., Allayee, H., Dwyer, K. M., Fan, J., Wu, H., Mar, R., Lusk, A. J. & Mehrabian, M. (2004) Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. *N Engl J Med*, 350, 29-37.
- Ebbeling, C. B., Leidig, M. M., Feldman, H. A., Lovesky, M. M. & Ludwig, D. S. (2007) Effects of a low-glycemic load vs low-fat diet in obese young adults: a randomized trial., *JAMA*, 297, 2092-102.
- Elwood, P. C., Pickering, J. E., Fehily, A. M., Hughes, J. & Ness, A. R. (2004a) Milk drinking, ischaemic heart disease and ischaemic stroke I. Evidence from the Caerphilly cohort. *Eur J Clin Nutr*, 58, 711-7.
- Elwood, P. C., Pickering, J. E., Hughes, J., Fehily, A. M. & Ness, A. R. (2004b) Milk drinking, ischaemic heart disease and ischaemic stroke II. Evidence from cohort studies. *Eur J Clin Nutr*, 58, 718-24.
- Eritsland, J., Arnesen, H., Berg, K., Seljeflot, I. & Abdelnoor, M. (1995) Serum Lp(a) lipoprotein levels in patients with coronary artery disease and the influence of long-term n-3 fatty acid supplementation. *Scand J Clin Lab Invest*, 55, 295-300.
- Esrey, K. L., Joseph, L. & Grover, S. A. (1996) Relationship between dietary intake and coronary heart disease mortality: lipid research clinics prevalence follow-up study. *J Clin Epidemiol*, 49, 211-6.
- Finnegan, Y. E., Minihane, A. M., Leigh-Firbank, E. C., Kew, S., Meijer, G. W., Muggli, R., Calder, P. C. & Williams, C. M. (2003) Plant- and marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids have differential effects on fasting and postprandial blood lipid concentrations and on the susceptibility of LDL to oxidative modification in moderately hyperlipidemic subjects. *Am J Clin Nutr*, 77, 783-95.
- Frantz, I. D., Jr., Dawson, E. A., Ashman, P. L., Gatewood, L. C., Bartsch, G. E., Kuba, K. & Brewer, E. R. (1989) Test of effect of lipid lowering by diet on cardiovascular risk. The Minnesota Coronary Survey. *Arteriosclerosis*, 9, 129-35.
- Frost, L. & Vestergaard, P. (2005) n-3 Fatty acids consumed from fish and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, et Health Study. *Am J Clin Nutr*, 81, 50-4.
- Garcia-Palmeri, M. R., Sorlie, P., Tillotson, J., Costas, R., Jr., Cordero, E. & Rodriguez, M. (1980) Relationship of dietary intake to subsequent coronary heart disease incidence: The Puerto Rico Heart Health Program. *Am J Clin Nutr*, 33, 1818-27.
- Gardner, C. D. & Kraemer, H. C. (1995) Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 15, 1917-27.
- Gardner, C. D., Kiazand, A., Alhassan, S., Kim, S., Stafford, R. S., Balise, R. R., Kraemer, H. C. & King, A. C. (2007) Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial., *JAMA*, 297, 969-77.
- Geelen, A., Brouwer, I. A., Zock, P. L. & Katan, M. B. (2004) Antiarrhythmic effects of n-3 fatty acids: evidence from human studies. *Curr Opin Lipidol*, 15, 25-30.
- Geelen, A., Brouwer, I. A., Schouten, E. G., Maan, A. C., Katan, M. B. & Zock, P. L. (2005) Effects of n-3 fatty acids from fish on premature ventricular complexes and heart rate in humans. *Am J Clin Nutr*, 81, 416-20.
- Geleijnse, J. M., Giltay, E. J., Grobbee, D. E., Donders, A. R. & Kok, F. J. (2002) Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens*, 20, 1493-9.

- Geleijnse, J. M., Giltay, E. J., Schouten, E. G., De Goede, J., Griep, L. M., Teitsma-Jansen, A. M., Katan, M. B. & Kromhout, D. (2010) Effect of low doses of n-3 fatty acids on cardiovascular diseases in 4,837 post-myocardial infarction patients: design and baseline characteristics of the A Omega Trial., *Am Heart J*, 159, 539-546.e2.
- German, J. B. & Dillard, C. J. (2004) Saturated fats: what dietary intake? *Am J Clin Nutr*, 80, 550-9.
- Gerster, H. (1995) The use of n-3 PUFAs (fish oil) in enteral nutrition. *Int J Vitam Nutr Res*, 65, 3-20.
- Gillman, M. W., Cupples, L. A., Millen, B. E., Ellison, R. C. & Wolf, P. A. (1997) Inverse association of dietary fat with development of ischemic stroke in men. *JAMA*, 278, 2145-50.
- Gimeno, E., Fito, M., Lamuela-Raventos, R. M., Castellote, A. I., Covas, M., Farre, M., De La Torre-Boronat, M. C. & Lopez-Sabater, M. C. (2002) Effect of ingestion of virgin olive oil on human low-density lipoprotein composition. *Eur J Clin Nutr*, 56, 114-20.
- Ginsberg, H. N., Barr, S. L., Gilbert, A., Karmally, W., Deckelbaum, R., Kaplan, K., Ramakrishnan, R., Holleran, S. & Dell, R. B. (1990) Reduction of plasma cholesterol levels in normal men on an American Heart Association Step 1 diet or a Step 1 diet with added monounsaturated fat. *N Engl J Med*, 322, 574-9.
- Gissi-Prevenzione Investigators (1999) Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial., Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet*, 354, 447-55.
- Goyens, P. L. L., Spilker, M. E., Zock, P. L., Katan, M. B. & Mensink, R. P. (2006) Conversion of α -linolenic acid in humans is influenced by the absolute amounts of alpha-linolenic acid and linoleic acid in the diet and not by their ratio. *Am J Clin Nutr*, 84, 44-53.
- Guallar, E., Aro, A., Jimenez, F. J., Martin-Moreno, J. M., Salminen, I., Van't Veer, P., Kardinaal, A. F., Gomez-Aracena, J., Martin, B. C., Kohlmeier, L., Kark, J. D., Mazaev, V. P., Ringstad, J., Guillen, J., Riemersma, R. A., Huttunen, J. K., Thamm, M. & Kok, F. J. (1999) Omega-3 fatty acids in adipose tissue and risk of myocardial infarction: the EURAMIC study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 19, 1111-8.
- Halton, T. L., Willett, W. C., Liu, S., Manson, J. E., Albert, C. M., Rexrode, K. & Hu, F. B. (2006) Low-carbohydrate-diet score and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*, 355, 1991-2002.
- Hamazaki, T. & Okuyama, H. (2003) The Japan Society for Lipid Nutrition recommends to reduce the intake of linoleic acid. A review and critique of the scientific evidence. *World Rev Nutr Diet*, 92, 109-132.
- Hanninen, O. O., Agren, J. J., Laitinen, M. V., Jaaskelainen, I. O. & Penttila, I. M. (1989) Dose-response relationships in blood lipids during moderate freshwater fish diet. *Ann Med*, 21, 203-7.
- Harris, W. S., Miller, M., Tighe, A. P., Davidson, M. H. & Schaefer, E. J. (2008) Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis*, 197, 12-24.
- He, K., Merchant, A., Rimm, E. B., Rosner, B. A., Stampfer, M. J., Willett, W. C. & Ascherio, A. (2003) Dietary fat intake and risk of stroke in male US healthcare professionals: 14 year prospective cohort study. *BMJ*, 327, 777-82.
- He, K., Song, Y., Daviglius, M. L., Liu, K., Van Horn, L., Dyer, A. R., Goldbourt, U. & Greenland, P. (2004a) Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke*, 35, 1538-42.
- He, K., Song, Y., Daviglius, M. L., Liu, K., Van Horn, L., Dyer, A. R. & Greenland, P. (2004b) Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation*, 109, 2705-11.
- Hegsted, D. M., McGandy, R. B., Myers, M. L. & Stare, F. J. (1965) Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr*, 17, 281-95.
- Hegsted, D. M. & Ausman, L. M. (1988) Diet, alcohol and coronary heart disease in men. *J Nutr*, 118, 1184-9.
- Hennig, B., Toborek, M., Joshi-Barve, S., Barger, S. W., Barve, S., Mattson, M. P. & McClain, C. J. (1996) Linoleic acid activates nuclear transcription factor-kappa B (NF-kappa B) and induces NF-kappa B-dependent transcription in cultured endothelial cells. *Am J Clin Nutr*, 63, 322-8.
- Hilpert, K. F., West, S. G., Kris-Etherton, P. M., Hecker, K. D., Simpson, N. M. & Alaupovic, P. (2007) Postprandial effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on apolipoprotein B-containing lipoproteins and vascular reactivity in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*, 85, 369-76.
- Hjermann, I., Velve Byre, K., Holme, I. & Leren, P. (1981) Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomised trial in healthy men. *Lancet*, 2, 1303-10.

- Hodgson, J. M., Wahlqvist, M. L., Boxall, J. A. & Balazs, N. D. (1993) Can linoleic acid contribute to coronary artery disease? *Am J Clin Nutr*, 58, 228-34.
- Hooper, L., Thompson, R. L., Harrison, R. A., Summerbell, C. D., Ness, A. R., Moore, H. J., Worthington, H. V., Durrington, P. N., Higgins, J. P., Capps, N. E., Riemersma, R. A., Ebrahim, S. B. & Davey Smith, G. (2006) Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ*, 332, 752-60.
- Howard, B. V., Van Horn, L., Hsia, J., Manson, J. E., Stefanick, M. L., Wassertheil-Smoller, S., Kuller, L. H., Lacroix, A. Z., Langer, R. D., Lasser, N. L., Lewis, C. E., Limacher, M. C., Margolis, K. L., Mysiw, W. J., Ockene, J. K., Parker, L. M., Perri, M. G., Phillips, L., Prentice, R. L., Robbins, J., Rossouw, J. E., Sarto, G. E., Schatz, I. J., Snetselaar, L. G., Stevens, V. J., Tinker, L. F., Trevisan, M., Vitolins, M. Z., Anderson, G. L., Assaf, A. R., Bassford, T., Beresford, S. A., Black, H. R., Brunner, R. L., Brzyski, R. G., Caan, B., Chlebowski, R. T., Gass, M., Granek, I., Greenland, P., Hays, J., Heber, D., Heiss, G., Hendrix, S. L., Hubbell, F. A., Johnson, K. C. & Kotchen, J. M. (2006) Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*, 295, 655-66.
- Howard, B. V. (2007) Dietary fat and cardiovascular disease: putting the Women's Health Initiative in perspective. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 17, 171-4.
- Hu, F. B., Stampfer, M. J., Manson, J. E., Rimm, E., Colditz, G. A., Rosner, B. A., Hennekens, C. H. & Willett, W. C. (1997) Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*, 337, 1491-9.
- Hu, F. B., Stampfer, M. J., Manson, J. E., Ascherio, A., Colditz, G. A., Speizer, F. E., Hennekens, C. H. & Willett, W. C. (1999a) Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr*, 70, 1001-8.
- Hu, F. B., Stampfer, M. J., Manson, J. E., Rimm, E. B., Wolk, A., Colditz, G. A., Hennekens, C. H. & Willett, W. C. (1999b) Dietary intake of α -linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr*, 69, 890-7.
- Hu, F. B., Manson, J. E. & Willett, W. C. (2001) Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *J Am Coll Nutr*, 20, 5-19.
- Hu, F. B., Bronner, L., Willett, W. C., Stampfer, M. J., Rexrode, K. M., Albert, C. M., Hunter, D. & Manson, J. E. (2002) Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA*, 287, 1815-21.
- Hunter, J. E. (2006) Dietary trans fatty acids: review of recent human studies and food industry responses. *Lipids*, 41, 967-92.
- Hunter, J. E., Zhang, J. & Kris-Etherton, P. M. (2010) Cardiovascular disease risk of dietary stearic acid compared with trans, other saturated, and unsaturated fatty acids: a systematic review. *Am J Clin Nutr*, 91, 46-63.
- Iacono, J. M. & Dougherty, R. M. (1991) Lack of effect of linoleic acid on the high-density-lipoprotein-cholesterol fraction of plasma lipoproteins. *Am J Clin Nutr*, 53, 660-4.
- Jackson, K. G., Robertson, M. D., Fielding, B. A., Frayn, K. N. & Williams, C. M. (2002) Olive oil increases the number of triacylglycerol-rich chylomicron particles compared with other oils: an effect retained when a second standard meal is fed. *Am J Clin Nutr*, 76, 942-9.
- Jakobsen, M. U., Overvad, K., Dyerberg, J., Schroll, M. & Heitmann, B. L. (2004) Dietary fat and risk of coronary heart disease: possible effect modification by gender and age. *Am J Epidemiol*, 160, 141-9.
- Jakobsen, M. U., Overvad, K., Dyerberg, J. & Heitmann, B. L. (2008) Intake of ruminant trans fatty acids and risk of coronary heart disease. *Int J Epidemiol*, 37, 173-82.
- Jakobsen, M. U., Dethlefsen, C., Joensen, A. M., Stegger, J., Tjønneland, A., Schmidt, E. B. & Overvad, K. (2010) Intake of carbohydrates compared with intake of saturated fatty acids and risk of myocardial infarction: importance of the glycemic index. *Am J Clin Nutr*, 91, 1764-8.
- Jansen, S., Lopez-Miranda, J., Salas, J., Castro, P., Paniagua, J. A., Lopez-Segura, F., Ordovas, J. M., Jimenez-Pereperez, J. A., Blanco, A. & Perez-Jimenez, F. (1998) Plasma lipid response to hypolipidemic diets in young healthy non-obese men varies with body mass index. *J Nutr*, 128, 1144-9.
- Jansen, S., Lopez-Miranda, J., Castro, P., Lopez-Segura, F., Marin, C., Ordovas, J. M., Paz, E., Jimenez-Pereperez, J., Fuentes, F. & Perez-Jimenez, F. (2000) Low-fat and high-monounsaturated fatty acid diets decrease plasma cholesterol ester transfer protein concentrations in young, healthy, normolipemic men. *Am J Clin Nutr*, 72, 36-41.

- Jenkins, D. J., Josse, A. R., Beyene, J., Dorian, P., Burr, M. L., Labelle, R., Kendall, C. W. & Cunnane, S. C. (2008) Fish-oil supplementation in patients with implantable cardioverter defibrillators: a meta-analysis. *CMAJ*, 178, 157-64.
- Kagan, A., Harris, B. R., Winkelstein, W., Jr., Johnson, K. G., Kato, H., Syme, S. L., Rhoads, G. G., Gay, M. L., Nichaman, M. Z., Hamilton, H. B. & Tillotson, J. (1974) Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: demographic, physical, dietary and biochemical characteristics. *J Chronic Dis*, 27, 345-64.
- Kang, J. X. & Leaf, A. (1996) Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids. Recent studies. *Circulation*, 94, 1774-80.
- Kark, J. D., Kaufmann, N. A., Binka, F., Goldberger, N. & Berry, E. M. (2003) Adipose tissue n-6 fatty acids and acute myocardial infarction in a population consuming a diet high in polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr*, 77, 796-802.
- Kelly, F. D., Sinclair, A. J., Mann, N. J., Turner, A. H., Abedin, L. & Li, D. (2001) A stearic acid-rich diet improves thrombogenic and atherogenic risk factor profiles in healthy males. *Eur J Clin Nutr*, 55, 88-96.
- Kelly, F. D., Sinclair, A. J., Mann, N. J., Turner, A. H., Raffin, F. L., Blandford, M. V. & Pike, M. J. (2002) Short-term diets enriched in stearic or palmitic acids do not alter plasma lipids, platelet aggregation or platelet activation status. *Eur J Clin Nutr*, 56, 490-9.
- Kestin, M., Clifton, P., Belling, G. B. & Nestel, P. J. (1990) n-3 fatty acids of marine origin lower systolic blood pressure and triglycerides but raise LDL cholesterol compared with n-3 and n-6 fatty acids from plants. *Am J Clin Nutr*, 51, 1028-34.
- Keys, A., Anderson, J. T. & Grande, F. (1957) Prediction of serum-cholesterol responses of man to changes in fats in the diet. *Lancet*, 273, 959-66.
- Keys, A., Anderson, J. T. & Grande, F. (1965) Serum cholesterol response to changes in the diet. IV. Particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism*, 14, 776-87.
- Keys, A., Menotti, A., Karvonen, M. J., Aravanis, C., Blackburn, H., Buzina, R., Djordjevic, B. S., Dontas, A. S., Fidanza, F., Keys, M. H. & Et Al., (1986) The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol*, 124, 903-15.
- Krauss, R. M., Blanche, P. J., Rawlings, R. S., Fernstrom, H. S. & Williams, P. T. (2006) Separate effects of reduced carbohydrate intake and weight loss on atherogenic dyslipidemia. *Am J Clin Nutr*, 83, 1025-31; quiz 1205.
- Kris-Etherton, P. M. & Yu, S. (1997) Individual fatty acid effects on plasma lipids and lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr*, 65, 1628S-1644S.
- Kris-Etherton, P. M. (1999) AHA science advisory: monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. *J Nutr*, 129, 2280-4.
- Kris-Etherton, P. M., Pearson, T. A., Wan, Y., Hargrove, R. L., Moriarty, K., Fishell, V. & Etherton, T. D. (1999) High-monounsaturated fatty acid diets lower both plasma cholesterol and triacylglycerol concentrations. *Am J Clin Nutr*, 70, 1009-15.
- Kris-Etherton, P. M., Hecker, K. D. & Binkoski, A. E. (2004) Polyunsaturated fatty acids and cardiovascular health. *Nutr Rev*, 62, 414-26.
- Kromhout, D. (1999) On the waves of the Seven Countries Study: a public health perspective on cholesterol. *Eur Heart J*, 20, 796-802.
- Kushi, L. H., Lew, R. A., Stare, F. J., Ellison, C. R., El Lozy, M., Bourke, G., Daly, L., Graham, I., Hickey, N., Mulcahy, R. & Et Al., (1985) Diet and 20-year mortality from coronary heart disease. The Ireland-Boston Diet-Heart Study. *N Engl J Med*, 312, 811-8.
- Kuller, L. H., Simkin-Silverman, L. R., Wing, R. R., Meilahn, E. N. & Ives, D. G. (2001) Women's Healthy Lifestyle Project: a randomized clinical trial: results at 54 months. *Circulation*, 103, 32-7.
- Larsen, L. F., Bladbjerg, E. M., Jespersen, J. & Marckmann, P. (1997) Effects of dietary fat quality and quantity on postprandial activation of blood coagulation factor VII. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 17, 2904-9.
- Leaf, A., Albert, C. M., Josephson, M., Steinhaus, D., Kluger, J., Kang, J. X., Cox, B., Zhang, H. & Schoenfeld, D. (2005) Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation*, 112, 2762-8.
- Lefevre, M., Champagne, C. M., Tulley, R. T., Rood, J. C. & Most, M. M. (2005) Individual variability in cardiovascular disease risk factor responses to low-fat and low-saturated-fat diets in men: body mass index, adiposity, and insulin resistance predict changes in LDL cholesterol. *Am J Clin Nutr*, 82, 957-63; quiz 1145-6.
- Legrand, P., Catheline, D., Rioux, V. & Durand, G. (2002) Lauric acid is desaturated to 12:1n-3 by hepatocytes and rat liver homogenates. *Lipids*, 37, 569-72.

- Lemaitre, R. N., King, I. B., Mozaffarian, D., Kuller, L. H., Tracy, R. P. & Siscovick, D. S. (2003) n-3 polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr*, 77, 319-25.
- Leng, G. C., Taylor, G. S., Lee, A. J., Fowkes, F. G. & Horrobin, D. (1999) Essential fatty acids and cardiovascular disease: the Edinburgh Artery Study. *Vasc Med*, 4, 219-26.
- Leren, P. (1970) The Oslo diet-heart study. Eleven-year report. *Circulation*, 42, 935-42.
- Li, D., Sinclair, A., Wilson, A., Nakkote, S., Kelly, F., Abedin, L., Mann, N. & Turner, A. (1999) Effect of dietary α -linolenic acid on thrombotic risk factors in vegetarian men. *Am J Clin Nutr*, 69, 872-82.
- Lichtenstein, A. H., Ausman, L. M., Jalbert, S. M. & Schaefer, E. J. (1999) Effects of different forms of dietary hydrogenated fats on serum lipoprotein cholesterol levels. *N Engl J Med*, 340, 1933-40.
- London, B., Albert, C., Anderson, M. E., Giles, W. R., Van Wagoner, D. R., Balk, E., Billman, G. E., Chung, M., Lands, W., Leaf, A., Mcanulty, J., Martens, J. R., Costello, R. B. & Lathrop, D. A. (2007) Omega-3 fatty acids and cardiac arrhythmias: prior studies and recommendations for future research - A report from the national heart, lung, and blood institute and office of dietary supplements omega-3 fatty acids and their role in cardiac arrhythmogenesis workshop. *Circulation*, 116, e320-35.
- Lopez-Garcia, E., Schulze, M. B., Manson, J. E., Meigs, J. B., Albert, C. M., Rifai, N., Willett, W. C. & Hu, F. B. (2004) Consumption of (n-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women. *J Nutr*, 134, 1806-11.
- Lopez-Miranda, J., Badimon, L., Bonanome, A., Lairon, D., Kris-Etherton, P. M., Mata, P. & Perez-Jimenez, F. (2006) Monounsaturated fat and cardiovascular risk. *Nutr Rev*, 64, manquent les 1ère et dernière pages.
- Luo, J., Rizkalla, S. W., Vidal, H., Oppert, J. M., Colas, C., Boussairi, A., Guerre-Millo, M., Chapuis, A. S., Chevalier, A., Durand, G. & Slama, G. (1998) Moderate intake of n-3 fatty acids for 2 months has no detrimental effect on glucose metabolism and could ameliorate the lipid profile in type 2 diabetic men. Results of a controlled study. *Diabetes Care*, 21, 717-24.
- Mantzioris, E., James, M. J., Gibson, R. A. & Cleland, L. G. (1994) Dietary substitution with an α -linolenic acid-rich vegetable oil increases eicosapentaenoic acid concentrations in tissues. *Am J Clin Nutr*, 59, 1304-9.
- Marchioli, R., Barzi, F., Bomba, E., Chieffo, C., Di Gregorio, D., Di Mascio, R., Franzosi, M. G., Geraci, E., Levantesi, G., Maggioni, A. P., Mantini, L., Marfisi, R. M., Mastrogiuseppe, G., Mininni, N., Nicolosi, G. L., Santini, M., Schweiger, C., Tavazzi, L., Tognoni, G., Tucci, C. & Valagussa, F. (2002) Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation*, 105, 1897-903.
- Massaro, M. & De Caterina, R. (2002) Vasculoprotective effects of oleic acid: epidemiological background and direct vascular antiatherogenic properties. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 12, 42-51.
- Massaro, M., Scoditti, E., Carluccio, M. A., Montinari, M. R. & De Caterina, R. (2008) Omega-3 fatty acids, inflammation and angiogenesis: nutrigenomic effects as an explanation for anti-atherogenic and anti-inflammatory effects of fish and fish oils. *J Nutrigenet Nutrigenomics*, 1, 4-23.
- Mata, P., Garrido, J. A., Ordovas, J. M., Blazquez, E., Alvarez-Sala, L. A., Rubio, M. J., Alonso, R. & De Oya, M. (1992) Effect of dietary monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins and apolipoproteins in women. *Am J Clin Nutr*, 56, 77-83.
- Matthan, N. R., Jordan, H., Chung, M., Lichtenstein, A. H., Lathrop, D. A. & Lau, J. (2005) A systematic review and meta-analysis of the impact of omega-3 fatty acids on selected arrhythmia outcomes in animal models. *Metabolism*, 54, 1557-65.
- Mcgee, D. L., Reed, D. M., Yano, K., Kagan, A. & Tillotson, J. (1984) Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program. Relationship to nutrient intake. *Am J Epidemiol*, 119, 667-76.
- Medalie, J. H., Kahn, H. A., Neufeld, H. N., Riss, E. & Goldbourt, U. (1973) Five-year myocardial infarction incidence. II. Association of single variables to age and birthplace. *J Chronic Dis*, 26, 325-49.
- Mensink, R. P. & Katan, M. B. (1989) Effect of a diet enriched with monounsaturated or polyunsaturated fatty acids on levels of low-density and high-density lipoprotein cholesterol in healthy women and men. *N Engl J Med*, 321, 436-41.

- Mensink, R. P. & Katan, M. B. (1992) Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb*, 12, 911-9.
- Mensink, R. P., Zock, P. L., Katan, M. B. & Hornstra, G. (1992) Effect of dietary cis and trans fatty acids on serum lipoprotein[a] levels in humans. *J Lipid Res*, 33, 1493-501.
- Mensink, R. P. (2005) Effects of stearic acid on plasma lipid and lipoproteins in humans. *Lipids*, 40, 1201-5.
- Miettinen, M., Turpeinen, O., Karvonen, M. J., Pekkarinen, M., Paavilainen, E. & Elosuo, R. (1983) Dietary prevention of coronary heart disease in women: the Finnish mental hospital study. *Int J Epidemiol*, 12, 17-25.
- Mitropoulos, K. A., Miller, G. J., Martin, J. C., Reeves, B. E. & Cooper, J. (1994) Dietary fat induces changes in factor VII coagulant activity through effects on plasma free stearic acid concentration. *Arterioscler Thromb*, 14, 214-22.
- Mori, T. A., Vandongen, R., Beilin, L. J., Burke, V., Morris, J. & Ritchie, J. (1994) Effects of varying dietary fat, fish, and fish oils on blood lipids in a randomized controlled trial in men at risk of heart disease. *Am J Clin Nutr*, 59, 1060-8.
- Moschandreas, J., Vissers, M. N., Wiseman, S., Van Putte, K. P. & Kafatos, A. (2002) Extra virgin olive oil phenols and markers of oxidation in Greek smokers: a randomized cross-over study. *Eur J Clin Nutr*, 56, 1024-9.
- Motard-Belanger, A., Charest, A., Grenier, G., Paquin, P., Chouinard, Y., Lemieux, S., Couture, P. & Lamarche, B. (2008) Study of the effect of trans fatty acids from ruminants on blood lipids and other risk factors for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 87, 593-9.
- Mozaffarian, D., Psaty, B. M., Rimm, E. B., Lemaitre, R. N., Burke, G. L., Lyles, M. F., Lefkowitz, D. & Siscovick, D. S. (2004a) Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation*, 110, 368-73.
- Mozaffarian, D., Rimm, E. B. & Herrington, D. M. (2004b) Dietary fats, carbohydrate, and progression of coronary atherosclerosis in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 80, 1175-84.
- Mozaffarian, D., Ascherio, A., Hu, F. B., Stampfer, M. J., Willett, W. C., Siscovick, D. S. & Rimm, E. B. (2005a) Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation*, 111, 157-64.
- Mozaffarian, D., Geelen, A., Brouwer, I. A., Geleijnse, J. M., Zock, P. L. & Katan, M. B. (2005b) Effect of fish oil on heart rate in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation*, 112, 1945-52.
- Mozaffarian, D., Katan, M. B., Ascherio, A., Stampfer, M. J. & Willett, W. C. (2006) Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 354, 1601-13.
- Mozaffarian, D. & Rimm, E. B. (2006) Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA*, 296, 1885-99.
- Muller, H., Lindman, A. S., Brantsaeter, A. L. & Pedersen, J. I. (2003) The serum LDL/HDL cholesterol ratio is influenced more favorably by exchanging saturated with unsaturated fat than by reducing saturated fat in the diet of women. *J Nutr*, 133, 78-83.
- Nakamura, T., Azuma, A., Kuribayashi, T., Sugihara, H., Okuda, S. & Nakagawa, M. (2003) Serum fatty acid levels, dietary style and coronary heart disease in three neighbouring areas in Japan: the Kumihama study. *Br J Nutr*, 89, 267-72.
- Natvig, H., Borchgrevink, C. F., Dedichen, J., Owren, P. A., Schiotz, E. H. & Westlund, K. (1968) A controlled trial of the effect of linolenic acid on incidence of coronary heart disease. The Norwegian vegetable oil experiment of 1965-66. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 105, 1-20.
- Ness, A. R., Ashfield-Watt, P. A., Whiting, J. M., Smith, G. D., Hughes, J. & Burr, M. L. (2004) The long-term effect of dietary advice on the diet of men with angina: the diet and angina randomized trial. *J Hum Nutr Diet*, 17, 117-9.
- Nestel, P. J., Pomeroy, S. E., Sasahara, T., Yamashita, T., Liang, Y. L., Dart, A. M., Jennings, G. L., Abbey, M. & Cameron, J. D. (1997) Arterial compliance in obese subjects is improved with dietary plant n-3 fatty acid from flaxseed oil despite increased LDL oxidizability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 17, 1163-70.
- No authors (1968) Controlled trial of soya-bean oil in myocardial infarction. *Lancet*, 2, 693-9.
- O'Keefe, J. H., Jr., Abuissa, H., Sastre, A., Steinhaus, D. M. & Harris, W. S. (2006) Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. *Am J Cardiol*, 97, 1127-30.
- Oh, K., Hu, F. B., Manson, J. E., Stampfer, M. J. & Willett, W. C. (2005) Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up of the nurses' health study. *Am J Epidemiol*, 161, 672-9.

- Okuyama, H., Fujii, Y. & Ikemoto, A. (2000) n-6/n-3 Ratio of dietary fatty acids rather than hypercholesterolemia as the major risk factor for atherosclerosis and coronary heart disease. *J Health Sc*, 46, 157-177.
- Oomen, C. M., Ocke, M. C., Feskens, E. J., Kok, F. J. & Kromhout, D. (2001a) α -Linolenic acid intake is not beneficially associated with 10-y risk of coronary artery disease incidence: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr*, 74, 457-63.
- Oomen, C. M., Ocke, M. C., Feskens, E. J., Van Erp-Baart, M. A., Kok, F. J. & Kromhout, D. (2001b) Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. *Lancet*, 357, 746-51.
- Pang, D., Allman-Farinelli, M. A., Wong, T., Barnes, R. & Kingham, K. M. (1998) Replacement of linoleic acid with α -linolenic acid does not alter blood lipids in normolipidaemic men. *Br J Nutr*, 80, 163-7.
- Paschos, G. K., Magkos, F., Panagiotakos, D. B., Votteas, V. & Zampelas, A. (2007) Dietary supplementation with flaxseed oil lowers blood pressure in dyslipidaemic patients. *Eur J Clin Nutr*, 61, 1201-1206.
- Pawlosky, R. J., Hibbeln, J. R., Novotny, J. A. & Salem, N., Jr. (2001) Physiological compartmental analysis of α -linolenic acid metabolism in adult humans. *J Lipid Res*, 42, 1257-65.
- Pedersen, J. I., Ringstad, J., Almendingen, K., Haugen, T. S., Stensvold, I. & Thelle, D. S. (2000) Adipose tissue fatty acids and risk of myocardial infarction--a case-control study. *Eur J Clin Nutr*, 54, 618-25.
- Pietinen, P., Ascherio, A., Korhonen, P., Hartman, A. M., Willett, W. C., Albanes, D. & Virtamo, J. (1997) Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The A-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Epidemiol*, 145, 876-87.
- Posner, B. M., Cobb, J. L., Belanger, A. J., Cupples, L. A., D'agostino, R. B. & Stokes, J., 3rd (1991) Dietary lipid predictors of coronary heart disease in men. The Framingham Study. *Arch Intern Med*, 151, 1181-7.
- Quiles, J. L., Barja, G., Battino, M., Mataix, J. & Solfrizzi, V. (2006) Role of olive oil and monounsaturated fatty acids in mitochondrial oxidative stress and aging. *Nutr Rev*, 64, manquent les 1ère et dernière pages.
- Raitt, M. H., Connor, W. E., Morris, C., Kron, J., Halperin, B., Chugh, S. S., McClelland, J., Cook, J., Macmurdy, K., Swenson, R., Connor, S. L., Gerhard, G., Kraemer, D. F., Oseran, D., Marchant, C., Calhoun, D., Shnider, R. & Mcanulty, J. (2005) Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA*, 293, 2884-91.
- Rallidis, L. S., Paschos, G., Liakos, G. K., Velissaridou, A. H., Anastasiadis, G. & Zampelas, A. (2003) Dietary α -linolenic acid decreases C-reactive protein, serum amyloid A and interleukin-6 in dyslipidaemic patients. *Atherosclerosis*, 167, 237-42.
- Rallidis, L. S., Paschos, G., Papaioannou, M. L., Liakos, G. K., Panagiotakos, D. B., Anastasiadis, G. & Zampelas, A. (2004) The effect of diet enriched with α -linolenic acid on soluble cellular adhesion molecules in dyslipidaemic patients. *Atherosclerosis*, 174, 127-32.
- Ramirez-Tortosa, M. C., Urbano, G., Lopez-Jurado, M., Nestares, T., Gomez, M. C., Mir, A., Ros, E., Mataix, J. & Gil, A. (1999) Extra-virgin olive oil increases the resistance of LDL to oxidation more than refined olive oil in free-living men with peripheral vascular disease. *J Nutr*, 129, 2177-83.
- Ramsden, C., Hibbeln, J.R., Majchrzak, S.F., Davis, J.M., (2010) n-fatty acids-specific and mixed polyunsaturate dietary have different effects on CHD risk: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*, 104, 1586-600.
- Ravnskov, U. (1998) The questionable role of saturated and polyunsaturated fatty acids in cardiovascular disease. *J Clin Epidemiol*, 51, 443-60.
- Renaud, S., Allard, C. & Latour, J. G. (1966) Influence of the type of dietary saturated fatty acid on lipemia, coagulation and the production of thrombosis in the rat. *J Nutr*, 90, 433-40.
- Riemersma, R. A., Wood, D. A., Butler, S., Elton, R. A., Oliver, M., Salo, M., Nikkari, T., Vartiainen, E., Puska, P., Gey, F. & Et Al., (1986) Linoleic acid content in adipose tissue and coronary heart disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 292, 1423-7.
- Rose, G. A., Thomson, W. B. & Williams, R. T. (1965) Corn oil in treatment of ischemic heart disease. *Br Med J*, 1, 1531-3.
- Ruiz-Narvaez, E. A., Kraft, P. & Campos, H. (2007) Ala12 variant of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene (PPARG) is associated with higher polyunsaturated fat in adipose tissue and attenuates the protective effect of polyunsaturated fat intake on the risk of myocardial infarction. *Am J Clin Nutr*, 86, 1238-42.

- Sarrazin, J. F., Comeau, G., Daleau, P., Kingma, J., Plante, I., Fournier, D. & Molin, F. (2007) Reduced incidence of vagally induced atrial fibrillation and expression levels of connexins by n-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *J Am Coll Cardiol*, 50, 1505-12.
- Serra-Majem, L., De La Cruz, J. N., Ribas, L. & Salleras, L. (2003) Mediterranean diet and health: is all the secret in olive oil? *Pathophysiol Haemost Thromb*, 33, 461-5.
- Shah, M., Adams-Huet, B. & Garg, A. (2007) Effect of high-carbohydrate or high-cis-monounsaturated fat diets on blood pressure: a meta-analysis of intervention trials. *Am J Clin Nutr*, 85, 1251-6.
- Shekelle, R. B., Shryock, A. M., Paul, O., Lepper, M., Stamler, J., Liu, S. & Raynor, W. J., Jr. (1981) Diet, serum cholesterol, and death from coronary heart disease. The Western Electric study. *N Engl J Med*, 304, 65-70.
- Simon, J. A., Fong, J., Bernert, J. T., Jr. & Browner, W. S. (1995) Serum fatty acids and the risk of stroke. *Stroke*, 26, 778-82.
- Singh, R. B., Niaz, M. A., Sharma, J. P., Kumar, R., Rastogi, V. & Moshiri, M. (1997) Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival--4. *Cardiovasc Drugs Ther*, 11, 485-91.
- Singh, R. B., Dubnov, G., Niaz, M. A., Ghosh, S., Singh, R., Rastogi, S. S., Manor, O., Pella, D. & Berry, E. M. (2002) Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet*, 360, 1455-61.
- Siri-Tarino, P. W., Sun, Q., Hu, F. B. & Krauss, R. M. (2010) Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 91, 535-46.
- Stark, A. H. & Madar, Z. (2002) Olive oil as a functional food: epidemiology and nutritional approaches. *Nutr Rev*, 60, 170-6.
- Stender, S., Dyerberg, J., Bysted, A., Leth, T. & Astrup, A. (2006) A trans world journey. *Atheroscler Suppl*, 7, 47-52.
- Strandberg, T. E., Salomaa, V. V., Naukkarinen, V. A., Vanhanen, H. T., Sarna, S. J. & Miettinen, T. A. (1991) Long-term mortality after 5-year multifactorial primary prevention of cardiovascular diseases in middle-aged men. *JAMA*, 266, 1225-9.
- Stricker, H., Duchini, F., Facchini, M. & Mombelli, G. (2008) Canola oil decreases cholesterol and improves endothelial function in patients with peripheral arterial occlusive disease - a pilot study. *Artery Res*, 2, 67-73.
- Sun, Q., Ma, J., Campos, H. & Hu, F. B. (2007) Plasma and erythrocyte biomarkers of dairy fat intake and risk of ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr*, 86, 929-37.
- Takeuchi, H., Sakurai, C., Noda, R., Sekine, S., Murano, Y., Wanaka, K., Kasai, M., Watanabe, S., Aoyama, T. & Kondo, K. (2007) Antihypertensive effect and safety of dietary α -linolenic acid in subjects with high-normal blood pressure and mild hypertension. *J Oleo Sci*, 56, 347-60.
- Tavazzi, L., Maggioni, A. P., Marchioli, R., Barlera, S., Franzosi, M. G., Latini, R., Lucci, D., Nicolosi, G. L., Porcu, M. & Tognoni, G. (2008) Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 372, 1223-30.
- Tell, G. S., Evans, G. W., Folsom, A. R., Shimakawa, T., Carpenter, M. A. & Heiss, G. (1994) Dietary fat intake and carotid artery wall thickness: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol*, 139, 979-89.
- Thies, F., Garry, J. M., Yaquob, P., Rerkasem, K., Williams, J., Shearman, C. P., Gallagher, P. J., Calder, P. C. & Grimble, R. F. (2003) Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet*, 361, 477-85.
- Thijssen, M. A., Hornstra, G. & Mensink, R. P. (2005) Stearic, oleic, and linoleic acids have comparable effects on markers of thrombotic tendency in healthy human subjects. *J Nutr*, 135, 2805-11.
- Tholstrup, T., Miller, G. J., Bysted, A. & Sandstrom, B. (2003) Effect of individual dietary fatty acids on postprandial activation of blood coagulation factor VII and fibrinolysis in healthy young men. *Am J Clin Nutr*, 77, 1125-32.
- Tholstrup, T., Ehnholm, C., Jauhiainen, M., Petersen, M., Hoy, C. E., Lund, P. & Sandstrom, B. (2004) Effects of medium-chain fatty acids and oleic acid on blood lipids, lipoproteins, glucose, insulin, and lipid transfer protein activities. *Am J Clin Nutr*, 79, 564-9.
- Toborek, M., Barger, S. W., Mattson, M. P., Barve, S., McClain, C. J. & Hennig, B. (1996) Linoleic acid and TNF- α cross-amplify oxidative injury and dysfunction of endothelial cells. *J Lipid Res*, 37, 123-35.

- Toborek, M., Lee, Y. W., Garrido, R., Kaiser, S. & Hennig, B. (2002) Unsaturated fatty acids selectively induce an inflammatory environment in human endothelial cells. *Am J Clin Nutr*, 75, 119-25.
- Trichopoulou, A., Corella, D., Martá-Nez-González, M. A., Soriguer, F. & Ordovas, J. M. (2006) The Mediterranean diet and cardiovascular epidemiology. *Nutr Rev*, 64, manquent les 1ère et dernière pages.
- Turpeinen, O., Karvonen, M. J., Pekkarinen, M., Miettinen, M., Elosuo, R. & Paavilainen, E. (1979) Dietary prevention of coronary heart disease: the Finnish Mental Hospital Study. *Int J Epidemiol*, 8, 99-118.
- Turpeinen, A. M., Basu, S. & Mutanen, M. (1998) A high linoleic acid diet increases oxidative stress in vivo and affects nitric oxide metabolism in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 59, 229-33.
- Turpeinen, A. M. & Mutanen, M. (1999) Similar effects of diets high in oleic or linoleic acids on coagulation et fibrinolytic factors in healthy humans. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 9, 65-72.
- Visioli, F. & Galli, C. (1998) The effect of minor constituents of olive oil on cardiovascular disease: new findings. *Nutr Rev*, 56, 142-7.
- Vissers, M. N., Zock, P. L. & Katan, M. B. (2004) Bioavailability and antioxidant effects of olive oil phenols in humans: a review. *Eur J Clin Nutr*, 58, 955-65.
- Volek, J. S., Phinney, S. D., Forsythe, C. E., Quann, E. E., Wood, R. J., Puglisi, M. J., Kraemer, W. J., Bibus, D. M., Fernandez, M. L. & Feinman, R. D. (2009) Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. *Lipids*, 44, 297-309.
- Von Schacky, C., Siess, W., Fischer, S. & Weber, P. C. (1985) A comparative study of eicosapentaenoic acid metabolism by human platelets in vivo and in vitro. *J Lipid Res*, 26, 457-64.
- Wang, C., Harris, W. S., Chung, M., Lichtenstein, A. H., Balk, E. M., Kupelnick, B., Jordan, H. S. & Lau, J. (2006) n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not α -linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr*, 84, 5-17.
- Warensjö, E., Jansson, J. H., Berglund, L., Boman, K., Ahren, B., Weinehall, L., Lindahl, B., Hallmans, G. & Vessby, B. (2004) Estimated intake of milk fat is negatively associated with cardiovascular risk factors and does not increase the risk of a first acute myocardial infarction. A prospective case-control study. *Br J Nutr*, 91, 635-42.
- Weggemans, R. M., Rudrum, M. & Trautwein, E. (2004) Intake of ruminant versus industrial trans fatty acids and risk of coronary heart disease - What is the evidence? *Eur J Lipid Sci Technol*, 106, 390-7.
- Wendland, E., Farmer, A., Glasziou, P. & Neil, A. (2006) Effect of α linolenic acid on cardiovascular risk markers: a systematic review. *Heart*, 92, 166-9.
- White, C. (2005) Suspected research fraud: difficulties of getting at the truth. *BMJ*, 331, 281-8.
- Wildman, R. P., Schott, L. L., Brockwell, S., Kuller, L. H. & Sutton-Tyrrell, K. (2004) A dietary and exercise intervention slows menopause-associated progression of subclinical atherosclerosis as measured by intima-media thickness of the carotid arteries. *J Am Coll Cardiol*, 44, 579-85.
- Willett, W. C., Stampfer, M. J., Manson, J. E., Colditz, G. A., Speizer, F. E., Rosner, B. A., Sampson, L. A. & Hennekens, C. H. (1993) Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women. *Lancet*, 341, 581-5.
- Willett, W. C. (2006) Trans fatty acids and cardiovascular disease-epidemiological data. *Atheroscler Suppl*, 7, 5-8.
- Wood, R. J. (2006) Effect of dietary carbohydrate restriction with and without weight loss on atherogenic dyslipidemia. *Nutr Rev*, 64, 539-45.
- Yamagishi, K., Iso, H., Yatsuya, H., Tanabe, N., Date, C., Kikuchi, S., Yamamoto, A., Inaba, Y. & Tamakoshi, A. (2010) Dietary intake of saturated fatty acids and mortality from cardiovascular disease in Japanese: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC) Study. *Am J Clin Nutr*, 92, 759-65.
- Yli-Jama, P., Meyer, H. E., Ringstad, J. & Pedersen, J. I. (2002) Serum free fatty acid pattern and risk of myocardial infarction: a case-control study. *J Intern Med*, 251, 19-28.
- Yokoyama, M. & Origasa, H. (2003) Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Am Heart J*, 146, 613-20.
- Yokoyama, M., Origasa, H., Matsuzaki, M., Matsuzawa, Y., Saito, Y., Ishikawa, Y., Oikawa, S., Sasaki, J., Hishida, H., Itakura, H., Kita, T., Kitabatake, A., Nakaya, N., Sakata, T., Shimada, K. & Shirato, K. (2007) Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in

- hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*, 369, 1090-8.
- Yu, S., Derr, J., Etherton, T. D. & Kris-Etherton, P. M. (1995) Plasma cholesterol-predictive equations demonstrate that stearic acid is neutral and monounsaturated fatty acids are hypocholesterolemic. *Am J Clin Nutr*, 61, 1129-39.
- Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., McQueen, M., Budaj, A., Pais, P., Varigos, J. & Lisheng, L. (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 364, 937-52.
- Zhao, G., Etherton, T. D., Martin, K. R., West, S. G., Gillies, P. J. & Kris-Etherton, P. M. (2004) Dietary α -linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J Nutr*, 134, 2991-7.
- Zhao, G., Etherton, T. D., Martin, K. R., Gillies, P. J., West, S. G. & Kris-Etherton, P. M. (2007) Dietary α -linolenic acid inhibits proinflammatory cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr*, 85, 385-91.
- Zheng, Z. J., Croft, J. B., Giles, W. H. & Mensah, G. A. (2001) Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation*, 104, 2158-63.
- Zipes, D. P. & Wellens, H. J. (1998) Sudden cardiac death. *Circulation*, 98, 2334-51.

5.3. Cancers

L'alimentation, en influençant certaines étapes du développement des tumeurs, accélère ou inhibe leur formation et leur expression clinique, le cancer. L'hypothèse est que l'apparition de plusieurs types de cancers pourrait être retardée (Lippman et Hong, 2002) si les apports des composants alimentaires qui stimulent les étapes du développement tumoral étaient restreints dans l'alimentation ou, à l'inverse, si des facteurs à activité inhibitrice étaient apportés. Les AGPI pourraient répondre à ces critères. Leur abondance dépend des apports alimentaires en AG essentiels qui représentent des chaînons moléculaires privilégiés entre l'environnement alimentaire et la genèse des cancers. C'est ainsi que certains AG apparaissent comme modificateurs du risque de cancer du sein, du côlon et peut-être de la prostate (Bartsch et al., 1999). Le rôle des AG alimentaires dans la survenue de cancers a été suggéré par les grandes variations des taux d'incidence observées à l'échelle internationale.

Expression clinique du développement d'une tumeur, le cancer est un processus à étapes multiples provenant à l'origine d'altérations cellulaires. Celles-ci résultent de l'accumulation d'altérations somatiques de gènes cibles contrôlant les processus clés de la transformation maligne : prolifération, différenciation, migration et invasion, apoptose.

Les modèles expérimentaux enseignent que les lipides ne sont pas mutagènes, et leur rôle dans la survenue de cancers n'est pas direct. Ils peuvent stimuler ou ralentir la division cellulaire, la croissance tumorale et sa progression vers le développement d'un tissu tumoral organisé, menant au cancer. Leurs actions entrent dans le champ de la promotion et de la progression tumorale. Plus leur activité inhibitrice est grande, plus l'apparition de la tumeur est tardive, contribuant ainsi à diminuer son incidence. Le même type d'activité s'applique à l'émergence des métastases. Ainsi certains lipides alimentaires auraient un potentiel considérable de prévention primaire, sous réserve que le type d'acide gras soit identifié. Les mécanismes invoqués pour rendre compte des effets des lipides d'origine alimentaire sur le développement et le comportement des tumeurs sont multiples (voir revue de Larsson et al., 2004).

Au cours de la prolifération, les cellules normales ou transformées intègrent dans leurs membranes les AG disponibles, essentiellement d'origine alimentaire. La nature des AG constitutifs des phospholipides de la membrane influence profondément l'état physique de la membrane, comme en témoigne la composition spécifique des rafts lipidiques (voir chapitre 2, aspects biochimiques et physiologiques). Les AGPI à longue chaîne n-3, comme l'acide eicosapentaénoïque (EPA) ou l'acide docosahexaénoïque (DHA), en supprimant la biosynthèse des eicosanoïdes proinflammatoires dérivés de l'acide arachidonique, ou en permettant celle de métabolites qui réduisent ou arrêtent les processus inflammatoires comme les résolvines et les protectines (voir revues de Mantovani et al., 2008 et de Schafer et Werner 2008) influencent la réponse immune antitumorale (voir revues de Tontonoz et Spiegelman, 2008 et de Yaqoob et Calder, 2007). Par ailleurs, du fait de leur grande susceptibilité à l'oxydation, ces AG peuvent causer des dommages cellulaires irréversibles et augmenter la susceptibilité à l'apoptose des cellules transformées cancéreuses dont les mécanismes de défense contre le stress oxydant sont diminués ou perdus. Ils peuvent également modifier l'expression ou les fonctions de protéines apoptotiques ou celles de facteurs de transcription associés à la survie cellulaire, comme le facteur nucléaire κ B, (NF- κ B), l'expression de gènes de cytokines et finalement la tumorigenèse, ou activer les facteurs de transcription PPARs (peroxisome proliferator-activated receptor) impliqués dans la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaire et dans la régulation de la réponse inflammatoire. D'autres processus interviennent, tels que la migration de la cellule endothéliale ou de la cellule cancéreuse, ainsi que ses propriétés d'invasion, impliquées directement dans la croissance tumorale, ou indirectement par l'intermédiaire de la vascularisation de la tumeur.

Enfin, les AG membranaires peuvent agir de façon encore plus indirecte. En modifiant le métabolisme des stéroïdes sexuels comme les œstrogènes, ils changent la biologie des tissus sensibles, comme le tissu épithélial mammaire, ou le tissu prostatique.

5.3.1. AG et cancérogenèse mammaire, colique et prostatique : données expérimentales

a) Systèmes expérimentaux chez le rongeur

L'édification d'une tumeur dépend de la réponse de l'hôte à la présence de cellules cancéreuses. Ainsi se forme le stroma, qui apporte la charpente et les éléments nutritionnels indispensables, par la vascularisation. Seule l'expérimentation chez l'animal est susceptible de permettre l'identification des altérations que les composants nutritionnels peuvent induire.

Cancérogenèse mammaire

La majorité des données concernant l'action des AG ont été acquises à partir d'études d'intervention nutritionnelle réalisées dans des systèmes expérimentaux de tumeurs spontanées, ou bien de tumeurs transplantées chez des rongeurs, ou encore de tumeurs viro-induites ou chimio-induites par le diméthylbenzanthracène (DMBA), par la N-méthyl-N-nitrosourée (MNU) ou par d'autres cancérogènes (Corpet, 1996). Il s'agit de l'induction d'altérations génétiques par un carcinogène administré au moment de la maturation de la glande mammaire, le DMBA ou la MNU. Dans ce modèle, les tumeurs mammaires apparaissent spontanément : il s'agit de tumeurs autochtones du tissu épithélial mammaire qui sont en majorité des carcinomes. Elles ont une architecture papillaire bien différenciée, et une vascularisation bien individualisée. Elles génèrent peu de métastases, tout au moins dans les délais habituels d'observation (5 à 7 mois après l'induction). Ces tumeurs sont fréquemment multiples, apparaissant à plusieurs sites dans les chaînes mammaires. Leur délai d'apparition est variable, de quelques semaines à plusieurs mois. Tous les animaux ne font pas de tumeurs dans le délai d'observation. De nombreux modèles génétiques de tumeurs mammaires ont été développés chez la souris et sont maintenant disponibles.

Cancérogenèse colique

L'expérimentation chez l'animal se heurte, pour ce type de cancer, à plusieurs types de limitations. Les rongeurs ne sont pas un très bon modèle pour l'appareil digestif humain. La genèse de tumeurs par induction chimique, par injection de cellules cancéreuses ou par transgénèse ne modélise que très imparfaitement le développement des cancers coliques chez l'Homme. La formation de cryptes aberrantes reste donc le marqueur de risque le plus fréquemment utilisé en cancérogenèse colique expérimentale. Tous les foyers de cryptes aberrantes (FCA) ne progressent pas en tumeurs, mais il existe un consensus relatif sur le fait que leur présence constitue un facteur de risque. Chez les rongeurs, les FCA apparaissent de façon précoce lors de l'injection de la plupart des carcinogènes chimiques qui induisent des tumeurs dans le côlon, comme la 1,2-diméthylhydrazine (DMH) et l'azoxyméthane (AOM), un de ses métabolites, les deux molécules les plus utilisées. Des modèles de transplantation hétérotopique ont été souvent utilisés. Des modèles génétiques de cancérogenèse colique sont actuellement disponibles. Deux modèles de ce type ont été utilisés pour étudier l'impact des AG. Tous deux concernent des altérations du gène *Apc* qui entraînent une forte réduction ou la perte des fonctions exercées par la protéine *Apc*. Chez l'Homme, la mutation de ce gène responsable d'une affection héréditaire, la polypose adénomateuse familiale, se traduit principalement par l'apparition précoce d'un très grand nombre de polypes dans la muqueuse intestinale et principalement dans le côlon. Ce gène, ou un gène qui lui est fonctionnellement lié (beta-caténine), est très fréquemment altéré au cours de la cancérogenèse colique sporadique, ce qui en fait un gène majeur pour

l'ensemble des cancers du côlon. Chez la souris, cependant, les tumeurs sont majoritairement situées dans l'intestin grêle ce qui rend l'extrapolation des résultats à l'Homme sujette à caution, compte tenu des différences notables entre les deux organes, y compris dans le métabolisme lipidique et le renouvellement cellulaire.

Cancérogenèse prostatique

Les modèles de xéno greffe hétérotopique de lignées de cellules carcinomateuses prostatiques humaines (DU145) ont été utilisés chez la souris nude (Karmali et al., 1987, Rose et Cohen, 1988), SCID (Cesano et al., 1998), et les modèles de greffe d'implants de carcinome Dunning R3327 l'ont été chez le rat (Clinton et al., 1988). Les modèles de tumeurs autochtones ont reposé sur la stimulation par la testostérone de l'apparition d'adénocarcinome prostatique chez le rat, spontanément (Pollard et Luckert, 1985, Pollard et Luckert, 1986), ou après induction par le BOP (N-nitrosobis (2-oxopropyl)amine) (Pour et al., 1991). Le DMAB (3,2'-diméthyl-4-aminobiphényl) a également été utilisé chez le rat F344 (Mori et al., 2001), ainsi que le PhIP (2-Amino-1-méthyl-6-phénylimidazo[4,5-b]pyridine), un carcinogène générant des tumeurs de la prostate chez le rat transgénique Big Blue® (Yang et al., 2003a). Récemment il a été généré chez la souris un modèle génétique de tumeurs autochtones (TRAMP : transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate) (Greenberg et al., 1995). Il s'agit d'un modèle de cancer de la prostate qui mime la progression tumorale du cancer de la prostate humain, avec 100 % des souris qui développent un cancer *in situ* après 8 à 12 semaines, avec progression vers un adénocarcinome invasif métastatique entre 24 et 28 semaines. Ce modèle est actuellement utilisé pour explorer l'effet de différents nutriments sur les carcinomes de prostate avec altérations génétiques définies (souris Pten knockout) (Berquin et al., 2007).

b) Apports lipidiques totaux et rôle de l'énergie

Il n'existe pas d'éléments nouveaux susceptibles de modifier substantiellement les conclusions d'une revue générale des données expérimentales publiée il y a 13 ans (Gerber et al., 1996). Les AG ont été apportés le plus souvent sous la forme d'huiles représentant jusqu'à 18 % en masse du régime alimentaire (soit 40 % de l'apport énergétique), exceptionnellement plus. L'énergie apportée par les lipides est le premier des facteurs de confusion qui doivent être pris en compte pour interpréter les données parfois contradictoires.

Un apport excessif de lipides est à l'origine d'une augmentation de la cancérogenèse mammaire, indépendamment de la nature des lipides apportés, comme cela a été parfaitement documenté par une étude effet-dose (Ip, 1981). En cancérogenèse colique induite, l'incidence des tumeurs coliques augmente avec la quantité de lipides apportés (Reddy et Maeura, 1984, Reddy et Maruyama, 1986b). Dans un système expérimental de cancérogenèse mammaire et colique, l'incidence des tumeurs augmente de façon proportionnelle avec les lipides dans l'intervalle de 15 à 30 % de l'AE (Tang et al., 1996).

Dans un modèle de cancérogenèse prostatique autochtone, un effet promoteur d'apports élevés de lipides a été mis en évidence mais il était indissociable de l'action de la testostérone (Pollard et Luckert, 1986). Les régimes riches en graisses n'ont pas influencé l'incidence, l'aspect histologique ou la distribution anatomique des tumeurs de prostate induites chez le rat (Pour et al., 1991) ou la croissance de la tumeur Dunning greffée chez le rat (Clinton et al., 1997).

Ainsi, dans les modèles expérimentaux, les teneurs élevées en lipides du régime pourraient augmenter l'incidence des tumeurs mammaires et coliques, mais pas prostatiques.

c) AGS

Les régimes riches en AGS ont été initialement utilisés comme témoins lors d'expérimentations examinant l'effet d'AG insaturés. La substitution d'acide linoléique (4 % de l'AE) aux AGS du régime induit une activité promotrice de la cancérogenèse mammaire équivalente à celle observée avec les AGPI n-6 seuls (Ip et al., 1985). En cancérogenèse colique, le schéma est similaire (Sakaguchi et al., 1984). En revanche, en cancérogenèse prostatique, l'apport (20 %) d'AGS (acides palmitique et stéarique) mais pas d'huiles riches en acides α -linoléique ou linoléique stimule la croissance de tumeurs autochtones de prostate chimio-induites (Mori et al., 2001).

d) AGMI

En cancérogenèse mammaire, les AGMI ont été étudiés en examinant les effets de l'huile d'olive. Ces effets ont été variables selon les modèles, identiques ou plus faibles que celui des AGPI des huiles végétales ou encore inhibiteurs lorsque l'acide oléique est utilisé seul (Bougnoux et al., 1996). Des constituants autres que l'acide oléique sont susceptibles d'intervenir dans les effets de l'huile d'olive.

En cancérogenèse colique, deux études ont montré que l'huile d'olive et l'acide oléique n'exerçaient aucun effet promoteur sur la carcinogénèse colique chimio-induite (Bartoli et al., 2000, Takeshita et al., 1997).

e) AG trans

Les AG *trans* non conjugués, le plus souvent monoinsaturés à 18 carbones, ont commencé à être étudiés il y a deux décennies pour leurs effets potentiels en cancérogenèse mammaire et colique. Il s'agit de l'acide vaccénique (18:1-11 *trans*) et de l'acide élaïdique (18:1-9 *trans*) provenant surtout de l'hydrogénation partielle des huiles végétales. Deux études publiées en 1984 n'ont pas permis d'objectiver un effet notable des apports en AG *trans*, dans un modèle de tumeurs mammaires greffées chez la souris (Erickson et al., 1984) ou de tumeurs mammaires chimio-induites chez le rat (Selenskask et al., 1984). Dans un modèle de cancérogenèse mammaire chimio-induite, les isomères monoinsaturés *trans* n'ont, comme les AGMI *cis* (oléique) et les AGS, pas d'effet promoteur significatif (lorsqu'ils sont apportés à hauteur de 5 à 20 %), contrairement à l'acide linoléique (Selenskask et al., 1984). Un effet bénéfique n'a été rapporté que pour l'acide vaccénique (18:1-11*trans*), inhibiteur de la cancérogenèse mammaire chez la ratte grâce à sa conversion en CLA 18:2-9 *cis*,11 *trans* (Banni et al., 2001, Corl et al., 2003) (voir plus loin). Le rapport de l'Afssa sur les risques et bénéfices pour la santé des AG *trans* apportés par les aliments (Afssa 2005) pourra être consulté pour plus de précisions.

f) AGPI n-6

L'étude expérimentale des effets des AGPI n-6 est souvent indissociable de celle des AGPI n-3, puisque les uns servent de témoins aux autres. Ainsi, il est artificiel d'identifier les activités antitumorales de chaque famille d'AG (n-6 vs. n-3). De ce fait, plusieurs études présentées dans ce paragraphe seront reprises plus loin pour les AGPI n-3.

Les AGPI n-6 (acide linoléique 18:2 n-6 essentiellement) présents dans les huiles de maïs, de tournesol ou de soja, stimulent, en général, la cancérogenèse mammaire chimio-induite ou après transplantation (pour revue Bougnoux et al., (1996)). L'apport d'environ 20 % d'huiles végétales riches en acide linoléique augmente l'incidence de tumeurs mammaires chimio-induites (Cohen et al., 1986, Sundram et al., 1989). L'effet des AGPI n-6 sur la tumorigénèse mammaire est très précoce, puisque la supplémentation en huile de maïs pendant la gestation a mené à une augmentation de la fréquence des tumeurs

mammaires chimio-induites dans la descendance (Hilakivi-Clarke et al., 2002, Olivo et Hilakivi-Clarke, 2005). Ces données seront rediscutées plus loin. Les AGPI n-6 ont aussi un effet sur les phases tardives : l'acide linoléique à forte dose augmente la fréquence des métastases de lignées de tumeur mammaire murine ou humaine transplantées chez la souris, ou celle de tumeurs transplantées chez le rat (Bougnoux et al., 1996, Rose et Connolly, 1997). L'effet des AGPI n-6 sur la cancérogenèse mammaire a été largement discuté dans plusieurs revues générales (Cave, 1997, Freedman et al., 1990, Rose et Connolly, 1997, Wynder et al., 1997, Ip et Scimeca, 1997).

En cancérogenèse colique chimio-induite, l'effet des AGPI a été étudié pendant les stades d'initiation ou en post-initiation. L'effet des AGPI n-6 (apportés par l'huile de maïs dans le régime) a été étudié en utilisant comme référence les AGS ou les AGPI-LC n-3. Par rapport aux AGS, l'acide linoléique stimule la cancérogenèse colique de façon similaire à la cancérogenèse mammaire (Reddy et Maruyama, 1986b). Cette stimulation est diminuée si on augmente la proportion relative d'AGPI n-3 dans le régime (Reddy et al., 1991, Reddy et Sugie, 1988, Reddy, 1994).

En cancérogenèse prostatique, l'huile de maïs ne stimule pas la croissance des carcinomes prostatiques induits chez le rat, par rapport aux huiles riches en AGS ou en ALA (Mori et al., 2001).

L'acide γ -linoléique (18:3 n-6 ou GLA)

En ce qui concerne l'acide γ -linoléique (18:3 n-6 ou GLA), présent dans l'huile de bourrache à hauteur de 20 % des AG ou de pépin de cassis à hauteur de 10 % des AG, quelques études montrent, suite à l'ingestion de GLA :

- une inhibition de la croissance de lignées tumorales établies (Begin et al., 1988) ;
- une diminution de l'incidence de tumeurs mammaires chimio-induites (el-Ela et al., 1987, Ramchurren et Karmali, 1995) ;
- dans certains cas, une diminution de la croissance de tumeurs mammaires transplantées ainsi que celle de métastases.

En revanche, un apport de 8 % (en poids) de GLA (comparé à 8 % d'acide linoléique) n'a pas d'effet sur l'expression des métastases chez la souris nude (Rose et al., 1995a). Aucun effet n'est observé en cancérogenèse colique chez la souris *Min* (Petrik et al., 2000b, Whelan et al., 2002), alors qu'un effet est rapporté dans le modèle de cancérogenèse prostatique chimio-induite (Pham et al., 2006).

g) Acide α -linoléique (ALA)

ALA et tumorigenèse mammaire

Plusieurs études ont examiné le rôle de régimes enrichis en acide α -linoléique (ALA) sur la tumorigenèse mammaire dans des systèmes expérimentaux chez l'animal. De la plupart des expériences disponibles, il a été conclu que l'ALA inhibe le développement et la croissance des tumeurs (Bougnoux et Chajès, 2003).

Dans un modèle de tumeurs syngéniques chez la souris, l'apport de 10 % d'huile de lin (riche en ALA) au régime a mené à une réduction de la croissance des tumeurs mammaires greffées, ainsi que des métastases, alors que 10 % d'huile de maïs ou d'un mélange d'huile de maïs et d'huile de poisson n'ont pas eu cet effet inhibiteur (Fritsche et Johnston, 1990). La tumorigenèse mammaire spontanée chez la souris a été inhibée par l'apport alimentaire d'ALA (Kamano et al., 1989). L'huile de graine de jujube, riche en ALA, a eu un effet protecteur (survie, métastases) dans un autre système de tumeurs mammaires syngéniques greffées chez la souris (Munoz et al., 1995). Hirose et al., (1990), utilisant un modèle de tumeurs mammaires et coliques chimio-induites chez la ratte, ont apporté des régimes comportant soit 10 % (en poids) d'huile de périlla (qui contient plus de 45 % d'ALA) ou d'huile de carthame (riche en AGPI n-6 et contenant moins de 1 % d'ALA), ou de l'huile

de soja (riche en AGPI n-6 et contenant 5 à 7 % d'ALA). Le nombre de tumeurs mammaires par rat était significativement inférieur dans le groupe de rats recevant l'huile de périlla que dans le groupe recevant l'huile de soja. L'incidence des tumeurs du côlon était significativement diminuée dans le groupe périlla par rapport au groupe carthame, et la multiplicité des tumeurs coliques était la plus basse dans le groupe périlla. L'incidence de néphroblastomes était plus basse dans le groupe de rats recevant le régime enrichi en huile de périlla que dans celui recevant l'huile de soja. Ces résultats indiquent que l'enrichissement du régime en huile de périlla, riche en ALA, en comparaison avec les huiles de carthame ou de soja, riches en acide linoléique, inhibe le développement des tumeurs mammaires, coliques et rénales (Hirose et al., 1990). Des résultats similaires ont été rapportés en cancérogenèse colique et sont analysés plus loin. Dans le système de xénogreffes hétérotopiques de la lignée humaine MDA-MB-231 à la souris nude, l'huile de colza riche en ALA a supprimé la croissance de tumeurs (Hardman, 2007).

Etant donné que l'ALA n'est jamais apporté expérimentalement comme un composant isolé, mais sous la forme d'une huile ajoutée au régime, il est difficile de connaître la part des autres composants de ces huiles dans l'inhibition tumorale. Thompson et al., (1996) ont examiné l'effet de l'huile de lin, riche en ALA (plus de 45 %) et en autres composants comme le précurseur de lignanes, le secoisolariciresinol-diglycoside, dans le modèle de tumeurs mammaires induites chez le rat. Ils ont comparé l'effet inhibiteur de ce précurseur à celui de l'huile de lin sur la phase tardive du développement tumoral. L'huile de lin avait un effet inhibiteur dont ne rendaient pas compte les lignanes seuls, indiquant que l'ALA avait un effet protecteur (Thompson et al., 1996), conclusion également issue de la comparaison des huiles de lin et de soja (Rickard et al., 1999).

L'effet antitumoral de l'ALA est-il influencé par la présence concomitante d'AGPI n-6 ? Cette hypothèse selon laquelle la croissance tumorale n'était inhibée que lorsque les apports en AGPI n-3 et n-6 étaient en quantité égale a déjà été émise par l'observation en carcinogénèse expérimentale mammaire (Cohen et al., 1993, Ip, 1987). Chez la souris transgénique portant l'oncogène du carcinome mammaire c-neu sous le contrôle d'un promoteur MMTV, Rao et al., ont rapporté que l'huile de lin diminuait le nombre de tumeurs et la masse tumorale, et ont conclu que l'huile de lin pouvait retarder la croissance des tumeurs mammaires lorsque le rapport n-6 : n-3 des AG consommés était proche de 1 (Rao et al., 2000).

Ainsi, l'effet antitumoral de l'ALA vis-à-vis de la cancérogénèse mammaire dépendrait également du type et de la quantité des autres AGPI présents dans le régime et en particulier de l'acide linoléique.

ALA et tumorigénèse colique

L'huile de périlla (Komaki et al., 1996, Onogi et al., 1996) a été décrite comme inhibiteur de la formation de lésions potentiellement pré-cancéreuses (foyers de cryptes aberrantes, FCA) observation récemment renouvelée avec l'huile de lin (Williams et al., 2007). Concernant la formation de tumeurs, quatre études ont été conduites avec des huiles riches en ALA dans des modèles d'induction. L'incidence des tumeurs était beaucoup plus faible avec un régime enrichi en huile de périlla (Hirose et al., 1990, Narisawa et al., 1994, Narisawa et al., 1991) ou de moutarde (riche en ALA) (Dwivedi et al., 2003) ou de graine de lin (Bommareddy et al., 2006, Dwivedi et al., 2005) qu'avec des régimes enrichis en AGPI n-6, en AGS ou AGMI.

En revanche, chez la souris Min mâle, par comparaison à l'acide oléique, l'ALA était sans effet (Petrik et al, 2000b).

Les données expérimentales indiquent que l'ALA, quelle que soit l'huile dans laquelle il est apporté et les modèles utilisés, a presque toujours un effet inhibiteur sur la tumorigénèse colique.

ALA et tumorigénèse prostatique

Dans un système de carcinogenèse prostatique induite chez le rat, l'apport de 20 % d'huile de périlla, comparé à un apport similaire de suif, riche en acides palmitique et stéarique, induisait une réduction de l'incidence de lésions néoplasiques intraépithéliales prostatiques, de 70 % à 10 %, indiquant que l'ALA n'est pas un promoteur tumoral prostatique dans ces conditions expérimentales (voir paragraphe 5.3.2.c) (Mori et al., 2001). Dans le modèle d'adénocarcinomes de prostate chez la souris transgéniques TRAMP, une supplémentation par 5 % de graines de lin, riches en ALA et en lignanes a inhibé la croissance et le développement des tumeurs, avec un index prolifératif moindre et un taux de cellules apoptotiques augmenté (Lin et al., 2002).

Ainsi les quelques données expérimentales montrent que l'ALA n'a apparemment pas d'effet promoteur sur les tumeurs expérimentales de prostate chez les rongeurs, et peut même avoir des effets inhibiteurs.

h) AGPI n-3 à longue chaîne (EPA et DHA)

AGPI n-3 à longue chaîne et tumorigenèse mammaire

Ces AG ont été apportés le plus souvent dans le régime sous la forme d'une supplémentation en huiles de poisson comme l'huile de menhaden. Dans la plupart des nombreux systèmes expérimentaux utilisés, les huiles de poisson ont eu un effet inhibiteur sur plusieurs paramètres du développement tumoral : diminution de l'incidence, du nombre de tumeurs, allongement du délai d'apparition, et parfois inhibition de la masse tumorale des tumeurs mammaires et aussi de leurs métastases.

La supplémentation en EPA et DHA a inhibé la croissance tumorale chez le rat (Karmali et al., 1984). Les AGPI-LC n-3, comparés à l'apport d'acide α -linoléique ont réduit de façon plus marquée la masse tumorale mammaire induite chez la ratte (Karmali et al., 1989). L'huile de menhaden (20 %) comparée à l'huile de maïs a diminué l'incidence et augmenté le délai d'apparition de tumeurs mammaires induites chez des rattes (Jurkowski et Cave, 1985). Il en est de même pour l'huile de poisson comparée à l'huile d'olive (Williams et Maunder, 1994). Il est observé que les AGPI n-3 n'ont pas d'effet inhibiteur sur la tumorigenèse mammaire lorsque les apports d'AGPI n-6 sont très élevés (Cave, 1991) ou insuffisants (Cohen et al., 1993). C'est seulement lorsque les apports d'AGPI n-3 sont proches de ceux des AGPI n-6 que les effets anti-tumoraux des AGPI n-3 sont exprimés (Cohen et al., 1993). Les AGPI n-3 pourraient ainsi avoir une action antagoniste sur la stimulation de la croissance tumorale exercée par les AGPI n-6 (Lands, 1992). Enfin, l'effet protecteur de l'huile de menhaden apparaît tôt puisque la supplémentation pendant la gestation a permis une diminution de la tumorigenèse mammaire induite dans la génération suivante (Hilakivi-Clarke et al., 2002), associée à une meilleure différenciation des glandes mammaires, plus riches en lobules. Par ailleurs, l'apport précoce d'huile de menhaden, comparée à l'huile de maïs, a induit une inhibition du développement canalaire chez la souris nude (Abraham et al., 1991), suggérant que ce tissu a été ainsi rendu moins sensible à la cancérogenèse spontanée ou chimio-induite. Toutefois, chez la souris, la tumorigenèse mammaire induite n'a pas été réduite par l'apport d'huiles de menhaden, en comparaison à l'huile de coprah (comprenant environ 90 % d'AGS dont 50 % d'acide laurique) (Craig-Schmidt et al., 1993).

L'huile de poisson comparée à l'huile de carthame a inhibé la croissance de la lignée tumorale mammaire transplantée à la souris (Hubbard et al., 1998). En ce qui concerne les xénogreffes sur la souris nude, l'apport des AGPI n-3 LC, comparé à celui d'acide linoléique dans un régime comportant 20 % de lipides, a réduit la croissance tumorale (Rose et al., 1995b), même après exérèse de la tumeur greffée (Rose et al., 1996). L'apport d'EPA (9,5 %) comparé à l'acide linoléique a induit une diminution de la croissance de la tumeur primaire ainsi que des métastases ganglionnaires d'une autre lignée de cancer du sein (Senzaki et al., 1998). Une inhibition de la croissance tumorale a également été rapportée pour l'EPA dans un système de tumeurs mammaires induites chez le rat (Takata et al.,

1990). En revanche, l'apport d'EPA et de DHA à faible dose dans un régime comportant des apports élevés de lipides, n'a pas diminué la masse tumorale mammaire induite chez le rat (Minami et Noguchi, 1996, Noguchi et al., 1997).

Ainsi, les AGPI n-3 à longue chaîne EPA et DHA inhibent la cancérogenèse mammaire de façon reproductible, dans des systèmes expérimentaux différents, mais leur action est influencée par celle d'autres facteurs, incluant la proportion des AGPI n-6.

AGPI n-3 à longue chaîne et tumorigenèse colique

De manière constante, les régimes enrichis en AGPI-LC n-3 (huiles de poisson) ont réduit le risque de tumeurs chimio-induites quand ils étaient comparés à des régimes riches en AGPI n-6 (souvent l'huile de maïs) considérés comme promoteurs (Reddy et Maeura, 1984), et/ou en AGS (Deschner et al., 1990, Good et al., 1998, Lindner, 1991, Nelson et al., 1988, Reddy et al., 1991, Reddy et Maruyama, 1986a, Reddy et Sugie, 1988, Zhou et al., 2000). Dans une étude, l'huile de maïs (riche en acide linoléique) augmentait le nombre de tumeurs si elle était administrée en post-initiation mais n'avait pas d'effet lorsqu'elle était administrée en phase d'initiation, alors que l'huile de poisson réduisait le nombre de tumeurs, aussi bien en phase d'initiation que de post-initiation (Reddy et al., 1991). L'huile de poisson comparée à l'huile de maïs réduit la tumorigenèse colique chimio-induite en augmentant l'apoptose et la différenciation sans diminuer la prolifération des cellules coliques (Chang et al., 1998). Une autre étude a montré qu'un rapport n-6/n-3 égal à 1 était protecteur en ce qui concerne la survenue de tumeurs et réduisait le nombre de foyers de dysplasie susceptibles d'évoluer en tumeurs (Deschner et al., 1990). Un régime riche en lipides de type "western diet" (AGS, AGMI et AGPI n-6) est promoteur de la cancérogenèse colique chimio-induite, entraînant un risque quatre fois plus élevé que la consommation d'un régime pauvre en AGPI n-6 ou riche en AGPI n-3 (Rao et al., 2001). Le DHA seul (Takahashi et al., 1997a, Takahashi et al., 1994, Takahashi et al., 1993, Takahashi et al., 1997b) et l'EPA seul (Minoura et al., 1988, Toriyama-Baba et al., 2001) inhibaient également le développement des FCA et des tumeurs chimio-induites dans le côlon.

De nombreux indices suggèrent que les AGPI-LC n-3, sont des modulateurs de l'apoptose, en particulier au cours du processus de cancérogenèse (Chang et al., 1998, Johnson, 2002). Ainsi, dans l'expérience de Hudson et al., (1993), la croissance de la lignée cancéreuse colique humaine MAC 16 chez la souris était inhibée par des AGPI n-3, mais cet effet était supprimé par l'adjonction d'AGPI n-6 qui réduisait la mort cellulaire. Latham et al., (1999) ont comparé l'huile de maïs et l'huile de poisson dans un modèle d'induction chimique. Après injection de l'inducteur chimique, la réponse apoptotique est plus que deux fois plus élevée chez les rats nourris à l'huile de poisson que chez ceux nourris avec l'huile de maïs, ce qui conduit à une réduction des lésions potentiellement pré-cancéreuses (foyers de cryptes aberrantes, FCA). Ces résultats suggèrent que la consommation d'huile de poisson pendant les phases au cours desquelles a lieu une altération de l'ADN induite par un carcinogène facilite l'élimination des cellules atteintes (Hong et al., 2003, Hong et al., 2000, Hong et al., 2005). Les mécanismes d'induction de l'apoptose semblent multiples, attribuables notamment à la peroxydation lipidique (Latham et al., 2001), ou aux modifications de l'expression de Bcl2 (Hong et al., 2005). L'huile de poisson (Coleman et al., 2002, Paulsen et al., 1998) et le DHA seul (Kohno et al., 2000, Takahashi et al., 1993), ont été décrits comme des inhibiteurs de la formation des FCA chimio-induits.

Parmi les quelques études réalisées concernant la croissance de lignées de cellules humaines ou animales chez la souris immuno-déficiente, deux d'entre elles, réalisées par la même équipe, concernaient l'implantation en site orthotopique, dans le côlon, de la lignée murine cancéreuse colique CT26. Dans ces études, le volume des tumeurs était beaucoup plus faible avec un régime contenant de l'huile de poisson qu'avec un régime contenant de l'huile de carthame (riche en acide linoléique) (Cannizzo et Broitman, 1989). Cet effet n'était pas observé lorsque les cellules étaient implantées dans d'autres sites (Broitman et

Cannizzo, 1992), ce qui confirme l'importance des interactions avec l'environnement cellulaire dans l'évolution des tumeurs coliques. D'autres lignées cancéreuses coliques murines (MAC 13, MAC 16 et MAC 26) ont été utilisées par le même groupe pour tester les effets d'AG insaturés purs (Hudson et al., 1993, Hudson et Tisdale, 1994, Hussey et Tisdale, 1994) sur leur croissance *in vivo*. Dans ces études, l'EPA ralentissait la croissance des tumeurs alors que l'acide linoléique la stimulait et inhibait l'effet de l'EPA. D'autres études ont concerné l'implantation de lignées cancéreuses coliques humaines en sous-cutané chez la souris athymique. L'enrichissement du régime en huile de poisson (20 %) a réduit la croissance de lignées cancéreuses coliques humaines (COLO-320 et HT-29) greffées en sous-cutané, en comparaison avec un régime standard ou enrichi en AGS (Sakaguchi et al., 1990). Dans le même contexte expérimental, des régimes enrichis en huile de poisson, en huile de coprah (riche en AGS), en huile d'olive (riche en acide oléique) et en huile de carthame (riche en acide linoléique), appliqués avant l'inoculation des cellules ou bien après l'initiation, ont été comparés à un régime pauvre en graisses dans le contrôle de la croissance de tumeurs induites avec la lignée HT29 (Calder et al., 1998). Si l'huile de poisson n'était jamais promotrice, l'huile de carthame ne l'était pas non plus, qu'elle soit administrée avant l'inoculation ou après l'initiation. Un régime enrichi en huile de poisson a conduit à une réduction de la croissance de la lignée HCT-116 implantée chez la souris athymique, en référence avec un régime enrichi en huile de carthame (Boudreau et al., 2001). Enfin, une autre étude concernait l'implantation de fragments de tumeurs générées par la lignée WiDr (Kato et al., 2002). Des régimes enrichis en AGPI-LC n-3 (huile de poisson riche en EPA et DHA ou huile d'algue brune riche en DHA) ou en acide linoléique (huile de maïs) ont été comparés à un régime standard. Les deux régimes enrichis en AGPI-LC n-3 inhibaient la croissance tumorale. Le fait que le régime enrichi en algues brunes ait été plus efficace que celui enrichi en huiles de poisson suggère un rôle plus important pour le DHA que pour l'EPA (Kato et al., 2007).

Chez la souris *Apc delta 716*, l'addition de DHA (3 %) au régime alimentaire a réduit significativement le nombre et la taille des tumeurs en particulier chez les femelles (Oshima et al., 1995). Dans une autre étude chez la souris Min, l'huile de poisson a significativement réduit, d'une part le nombre et la taille des tumeurs dans l'intestin grêle, et d'autre part le nombre et la multiplicité des cryptes aberrantes dans le côlon. Cette dernière observation ne concernait que les femelles (Paulsen et al., 1997). D'autres différences entre mâles et femelles, moins marquées, apparaissaient aussi dans cette étude mais leur origine n'est pas connue, et elles sont difficiles à relier aux données établies dans d'autres modèles ou chez l'Homme. Chez la souris Min mâle, l'EPA diminuait le nombre de tumeurs alors que l'acide arachidonique (AA) était sans effet. Cependant, l'addition d'AA au régime apportant de l'EPA abolissait l'effet protecteur de l'EPA et restaurait la teneur des membranes intestinales en AA, teneur qui était corrélée à la production de certaines prostaglandines (Petrik et al., 2000a). Cette étude suggère que l'effet de l'EPA passe notamment par un effet de substitution de l'AA membranaire.

Dans des modèles de métastases de tumeurs coliques (injection par voie intra-veineuse de cellules cancéreuses coliques murines CT26 à des souris), le nombre de métastases pulmonaires était significativement réduit par un régime enrichi en huile de poisson comparativement à un régime enrichi en huile de carthame (Cannizzo et Broitman, 1989). Une étude similaire sur l'apparition de métastases pulmonaires après implantation en sous-cutané de la lignée CT26, montrait que l'EPA, le DHA ou l'acide oléique étaient inhibiteurs (Iigo et al., 1997, Suzuki et al., 1997). L'effet du DHA était cependant supprimé en présence d'EPA ou d'acide linoléique (Suzuki et al., 1997). Ces effets seraient liés à l'inactivation de protéases matricielles impliquées dans l'envahissement métastatique (MMP2 et 9).

D'autres études ont concerné l'effet sur les métastases hépatiques, très fréquentes dans les cancers du côlon. L'injection intra-veineuse d'une lignée cancéreuse colique de rat (ACL-15) chez le rat syngénique produit des métastases hépatiques dont le nombre est significativement réduit par un régime enrichi en EPA par rapport à un régime contenant de l'acide linoléique (Iwamoto et al., 1998). Cet effet serait associé à une plus faible adhérence

à l'endothélium vasculaire et à une diminution de la prolifération sur le site secondaire. A l'inverse, une équipe a documenté une promotion par l'huile de poisson des métastases hépatiques greffées par injection dans la veine porte de cellules de cancer du côlon, un effet également observé avec l'huile de carthame mais dans de plus faibles proportions (Griffini et al., 1998, Klieveri et al., 2000). Cette observation préoccupante n'a pas été confirmée. Une étude récente dédiée à cette question a montré que le taux des métastases hépatiques après greffe dans la rate de cellules d'adénocarcinome colique syngéniques était très inférieur quand les rats recevaient un régime comportant 15 % d'AGPI-LC n-3 en comparaison avec ceux dont le régime comportait 15 % d'huile de coprah (Gutt et al., 2007).

Ainsi, les études expérimentales chez l'animal testant des régimes à forte teneur en acide linoléique ou AGPI-LC n-3, concordent pour considérer que l'acide linoléique stimule la cancérogenèse colique, alors que l'EPA+DHA la réduit.

AGPI n-3 à longue chaîne et tumorigenèse prostatique

Comme pour les tumeurs mammaires, les AGPI n-6 favorisent le développement des tumeurs de la prostate, dans un système de tumeurs greffées (Cesano et al., 1998, Clinton et al., 1988, Connolly et al., 1997, Rose et Connolly, 1992) ou spontanées (Pollard et Luckert, 1985) alors que les AGPI n-3 à longue chaîne l'inhibent (Rose et Connolly, 1992). Un régime enrichi en AGPI-LC n-3 a mené à une réduction de la croissance des tumeurs induites par la greffe de la lignée de cellules prostatiques humaines DU-145 chez la souris nude (Connolly et al., 1997, Karmali et al., 1987, Rose et Cohen, 1988).

Le rapport n-6/n-3 influence la croissance tumorale prostatique : la diminution de ce rapport dans le régime inhibe la croissance de tumeurs (lignée humaine LAPC-4) greffées chez la souris SCID (Kobayashi et al., 2006) ou la recroissance tumorale métastatique après exérèse de la tumeur greffée chez la souris athymique (Kelavkar et al., 2006). La preuve la plus convaincante a été apportée par Berquin et al., dans un système de tumeurs de prostate autochtones chez la souris génétiquement modifiée (*PTEN* knockout) mais immunocompétente (Berquin et al., 2007). La diminution du rapport n-6/n-3, soit par modification des apports dans l'alimentation, soit après introduction d'une n-3 désaturase (gène *fat-1*) a mené à une inhibition de la croissance tumorale prostatique, de la progression tumorale histologique et une augmentation de la survie.

En résumé, les études expérimentales chez l'animal concordent pour considérer que les AGPI n-6 (acide linoléique) stimulent la croissance ou le développement des tumeurs de prostate, alors qu'un mélange d'EPA et de DHA les réduit et que l'abaissement du rapport entre les deux a un effet bénéfique.

i) Isomères conjugués de l'acide linoléique (CLA)

Il s'agit d'une famille d'isomères géométriques et de position de l'acide linoléique, caractérisés par le fait que leurs deux doubles liaisons sont conjuguées (séparées par une seule liaison simple). Ils sont collectivement dénommés CLA (pour conjugated linoleic acid). Ce groupe d'AG est présent de façon naturelle dans les graisses des aliments issus d'animaux ruminants (viandes et produits laitiers) (Huang et al., 1994). Leur biosynthèse chez les ruminants est réalisée lors de la biohydrogénation des AGPI alimentaires (acides linoléique et α -linoléique) par la flore du rumen (pour revue, Afssa, 2005). Des CLA peuvent également être synthétisés sous l'action de la flore intestinale chez le rat (Chin et al., 1994). L'isomère principal formé chez les ruminants est le 9-*cis*, 11-*trans* CLA, appelé également acide ruménique. Il représente 80-90 % des CLA des produits laitiers. Cet isomère peut aussi résulter, chez l'animal et chez l'Homme, de la bioconversion (delta-9 désaturation) de l'acide vaccénique 18:1-11 *trans* présent lui aussi dans les graisses de produits issus de ruminants (Turpeinen et al., 2002, Afssa, 2005). Dans ces cas, les isomères majoritaires sont des isomères trans-trans : 18:2-10 *trans*, 12 *trans* et 18:2-9 *trans*, 11 *trans* (Afssa, 2005,

Juanéda et al., 2003). Les CLA peuvent enfin être synthétisés chimiquement. Les synthèses aboutissent le plus souvent à des mélanges de différents isomères dont les isomères principaux sont les 9-*cis*, 11-*trans* CLA et 10-*trans*, 12-*cis*, présents en quantités équivalentes. Ces CLA obtenus par synthèse sont utilisés d'une part dans certains compléments alimentaires et d'autre part lors des études de leurs propriétés biologiques, que ce soit en expérimentation animale ou dans des études cliniques (Afssa, 2005).

CLA et tumorigenèse mammaire

Les CLA, apportés le plus souvent dans les études de supplémentation sous la forme de mélanges équimolaires d'isomères 9-*cis*, 11-*trans* et 10-*trans*, 12-*cis*, semblent avoir des propriétés inhibitrices de la cancérogenèse, notamment mammaire. Ces mélanges seraient actifs chez l'animal à des doses comparables à celles que peuvent atteindre les CLA (principalement l'isomère 9-*cis*, 11-*trans*) dans notre alimentation, soit de l'ordre de 300-600 mg.j⁻¹ (Ip et al., 1994a, Afssa, 2005). (Note : le 10-*trans*, 12-*cis* n'est pas ou est très peu présent dans les aliments).

L'utilisation de différentes espèces animales (souris, rattes, hamsters) de diverses lignées cellulaires cancéreuses et de différents modèles de cancérogenèse (cancers chimio-induits avec des cancérogènes directs ou indirects, tumeurs transplantées) a permis de suggérer un effet inhibiteur du mélange de CLA en cancérogenèse pour différents sites : peau (Ha et al., 1987), estomac (Ha et al., 1990), pancréas (Appel et al., 1994), foie (desBordes et Lea, 1995), glande mammaire (Cheng et al., 2003b, Ip et al., 1991, Ip et al., 1995) et côlon (Cheng et al., 2003b, Coleman et al., 2002, Kim et Park, 2003, Kohno et al., 2002, Liew et al., 1995). Il a été rapporté un effet inhibiteur du mélange de CLA aux différentes phases : initiation (Belury et al., 1996, Ip et al., 1995, Zu et Schut, 1992) promotion et croissance tumorales (Belury et al., 1996, Ip et al., 1991), formation de métastases (Hubbard et al., 2000, Visonneau et al., 1997). Dans le modèle de tumeurs mammaires chimio-induites, des rattes prépubères dont le régime est supplémenté en mélange de CLA avant l'initiation par un agent cancérogène, ont développé significativement moins de tumeurs (47 %) que les rattes témoins (Ip et al., 1995, Ip et al., 1994b), suggérant que la présence des CLA dans les tissus mammaires les rendrait moins sensibles à l'initiation ultérieure par un agent cancérogène. De même, si la supplémentation en mélange de CLA est réalisée après l'initiation par un agent cancérogène pendant 20 semaines, les rattes développent significativement moins de tumeurs que les rattes du lot témoin (32 à 60 % de tumeurs en moins) (Ip et al., 1991, Ip et al., 1995). Ces effets inhibiteurs de la promotion tumorale s'observent dès 0,1 % (% massique dans le régime) de mélange de CLA dans le régime alimentaire, dépendent linéairement de la dose apportée jusqu'à 1 % (en poids) du régime alimentaire (Cheng et al., 2003b, Ip et al., 1991) et sont surtout indépendants de la nature de l'agent cancérogène utilisé ou des lipides (nature et quantité) administrés dans le régime (Ip, 1997, Ip et al., 1996). L'apport dans le régime alimentaire sous la forme d'AG libres semble avoir un effet similaire à celui sous forme de triglycérides (Ip et al., 1995), bien que l'accumulation de CLA dans la glande mammaire soit inférieure (Ip et al., 1999).

L'action des CLA sur la cancérogenèse mammaire semble aussi s'exercer à des étapes très précoces. L'administration des CLA à des rattes prépubères, avant l'injection de carcinogène, se traduit par une diminution de la densité de l'épithélium ducto-alvéolaire de la glande mammaire et par une réduction de l'activité proliférante des bourgeons terminaux. L'action protectrice des CLA pourrait être médiée par une réduction de la ramification épithéliale de la glande mammaire et une augmentation du nombre de cellules quiescentes (Thompson et al., 1997). Un autre mécanisme est l'inhibition de la formation de lésions précancéreuses par augmentation de la sensibilité des cellules épithéliales à l'apoptose (Ip et al., 2000) ou encore l'inhibition de la vascularisation tumorale par inhibition de l'angiogenèse (Masso-Welch et al., 2002).

Les isomères constitutifs des mélanges de CLA montrent des effets distincts. L'isomère CLA 9-*cis*, 11-*trans* (l'acide ruménique) a une activité inhibitrice en cancérogenèse

mammaire chimio-induite chez le rat, que l'évaluation porte sur des indicateurs indirects comme la formation de lésions précancéreuses (Ip et al., 1999, Ip et al., 2002), ou directs comme la croissance tumorale. L'inhibition induite par l'acide ruménique est de niveau identique à celle du mélange d'isomères (Lavillonniere et al., 2003). L'apport par l'acide vaccénique, précurseur de l'acide ruménique, est également efficace (Banni et al., 2001, Corl et al., 2003). Dans un système de tumeurs greffées chez la souris, chacun des deux isomères 9-*cis*, 11-*trans* et 10-*trans*, 12-*cis* a induit une inhibition tumorale, à la fois sur l'implant primaire ou sur les métastases pulmonaires (Hubbard et al., 2003). Par contre, l'isomère 10-*trans*, 12-*cis* a été rapporté comme augmentant la tumorigenèse mammaire chez la souris transgénique surexprimant HER2 dans l'épithélium mammaire (Ip et al., 2007).

Au niveau de supplémentation optimale de 1 % d'acide ruménique dans le régime du rat, le taux d'acide ruménique atteint 6 % des AG dans le tissu adipeux (Lavillonniere et al., 2003) et atteint 3,5 % des AG du tissu adipeux lorsqu'il est apporté à 0,5 % de supplémentation (Bougnoux et al., données non publiées). Ceci est à comparer avec le taux moyen mesuré dans le tissu adipeux chez la femme, qui est plus de 10 fois inférieur, environ 0,4 % (Chajes et al., 2002, Chajes et al., 2003). Ceci indique que les apports d'acide ruménique chez l'Homme sont très inférieurs à ceux requis chez l'animal expérimental pour qu'une action antitumorale soit documentée. On ne sait pas actuellement si une supplémentation en acide ruménique permettant d'augmenter son taux tissulaire aurait un effet bénéfique chez l'homme.

CLA et tumorigenèse colique

Les CLA dérivés de l'huile de carthame (Cheng et al., 2003b) mais pas les CLA purs (Ealey et al., 2001) ont été décrits comme des inhibiteurs de la formation des FCA chimio-induits. Les CLA (contenus dans la viande de boeuf) étaient également inhibiteurs de la formation de FCA dans deux études où l'inducteur chimique était PhIP ou IQ (deux amines hétérocycliques issues de la pyrolyse des viandes) par un mécanisme mettant en jeu l'inhibition de l'activation du carcinogène. L'acide ruménique inhibe la formation des FCA induits par l'AOM chez le rat et une étude dose-effet montre que le seuil d'activité est de 0,1 % (Liew et al., 1995, Xu et Dashwood, 1999, Yasui et al., 2007).

L'acide ruménique à la dose de 0,1 % inhibait le nombre des métastases pulmonaires de cellules syngéniques injectées par voie intraveineuse chez la souris, tandis que l'isomère 10-*trans* 12-*cis* à la dose de 0,1 % était sans effet (Soel et al., 2007).

Les CLA (un mélange d'isomères *cis*-9 *trans*-11 et *trans*-10 *cis*-12) ont été comparés avec différents AGPI (3 %) et à l'acide oléique pour leur effet sur la croissance tumorale chez la souris Min mâle. Alors que les AGPI-LC n-3, acide stéaridonique (SDA, 18:4 n-3) et EPA, étaient significativement protecteurs dans le côlon comme l'intestin grêle (le DHA également, mais l'effet est à la limite de la significativité), les CLA et l'acide γ -linoléique (GLA) ont été sans effet (Petrik et al., 2000b). Dans une autre étude chez la souris Min, l'isomère 10-*trans* 12-*cis* (1 %) a augmenté la taille des tumeurs Min (Rajakangas et al., 2003), un effet indépendant de PGHS-2 mais qui pourrait être lié à l'élévation de la cycline D1. D'autres AGPI conjugués ont une activité inhibitrice en cancérogenèse colique (le 18:3-9 *trans*, 11 *trans*, 13 *cis*-conjugué) (Suzuki et al., 2006) ou dans des systèmes de tumeurs transplantées (isomère conjugué de l'EPA) (Tsuzuki et al., 2004).

CLA et tumorigenèse prostatique

Les CLA (mélange des deux principaux isomères) à la dose de 1 % du régime ont diminué la probabilité de tumeurs autochtones de prostate induites par le PhIP chez le rat transgénique Big Blue, en diminuant la fréquence des altérations génétiques induites (Yang et al., 2003b).

Deux études ont examiné l'effet de 1 % de CLA sur la croissance et le développement tumoral prostatique dans des modèles de tumeurs greffées : on a observé une diminution de la croissance tumorale locale et de celle des métastases pulmonaires dans des modèles de xenogreffe hétérotopique de cellules cancéreuses prostatiques

humaines androgène-indépendantes chez la souris SCID (Cesano et al., 1998). A l'inverse, chez le rat, aucun effet des CLA n'a été retrouvé dans un modèle de greffe hétérotopique de tumeur prostatique (Dunning) également androgène-indépendante (Cohen et al., 2003).

D'après 4 études expérimentales chez l'animal, les CLA (apportés à hauteur de 1 % dans le régime) semblent protecteurs en cancérogenèse prostatique (3 études), mais avec des effets qui varient selon le type de modèles utilisé.

j) Résumé des études expérimentales chez l'animal

Les expérimentations chez l'animal sont concordantes pour suggérer que les apports lipidiques ont en général un effet promoteur, d'abord dépendant de la dose, mais ensuite affecté par la nature des AG apportés. Bien que minimisé par la restriction calorique globale ou l'exercice, il existe un effet stimulant spécifique des AG sur la cancérogenèse expérimentale mammaire. L'acide linoléique stimule en général la croissance tumorale, tandis que les AGPI-LC n-3 semblent l'inhiber — ou s'opposer aux effets stimulants des AG n-6. En cancérogenèse colique, les AGPI-LC n-3, et peut-être aussi l'acide oléique, exercent un effet protecteur à tous les stades de la cancérogenèse. A l'inverse, une proportion trop importante d'AGPI n-6 et d'AGS serait promotrice. Les dérivés diène conjugués (CLA) ont un effet inhibiteur en cancérogenèse mammaire pour des apports élevés. En cancérogenèse prostatique, malgré l'absence d'effet quantitatif des apports lipidiques, le schéma qualitatif semble identique à celui observé en cancérogenèse mammaire sur les rares études réalisées.

5.3.2. Lipides, AG et cancers : études épidémiologiques

a) Introduction

La plus grande partie de ce chapitre sera consacrée aux cancers du colorectum, de la prostate et du sein. Les cancers de la prostate et du sein sont de loin les cancers les plus fréquents en France, avec respectivement, environ 62 000 et 50 000 nouveaux cas par an en 2005 (Belot et al., 2008). Viennent ensuite le cancer colorectal (37000 cas, en majorité chez les hommes) et le cancer du poumon (31000 cas, 78 % chez les hommes). Le cancer du sein est la première cause de mortalité par cancer chez les femmes (11 000 morts en 2005), devant le cancer colorectal, alors que c'est le cancer du poumon chez les hommes (20 000 morts), devant les cancers de la prostate et du colorectum (Belot et al., 2008). Comme dans les autres pays développés, l'incidence des cancers du sein et de la prostate, standardisée sur l'âge, augmente avec le temps, en raison de l'extension de la détection précoce de cancers précliniques, alors que la mortalité due à ces deux cancers a tendance à diminuer (Belot et al., 2008). Alors que le cancer du poumon est fortement déterminé par un facteur de risque environnemental majeur : le tabagisme, les cancers du sein, de la prostate et du colorectum dépendent de divers facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux, dont les facteurs nutritionnels. La grande majorité des études épidémiologiques ayant recherché l'influence des AG alimentaires sur les cancers se concentrent sur les cancers du sein, de la prostate et du colorectum, et c'est pour cette raison que la suite de ce chapitre traitera principalement de ces trois cancers. Il sera fait état également des études, beaucoup moins nombreuses, ayant traité d'autres cancers, d'organes hormono-dépendants (endomètre, ovaire) ou non (poumon, rein, estomac, etc.).

Les lipides, pris dans leur ensemble, ont été les premiers et les plus étudiés des nutriments dans leur relation avec le cancer, en particulier le cancer du sein. Cet intérêt a été généré par des études écologiques internationales qui montraient que la consommation de lipides dans les pays du monde était fortement et significativement corrélée avec l'incidence de cancer du sein dans ces pays (Rose et al., 1986). D'une façon générale, les lipides ayant la plus forte densité énergétique des nutriments, ils sont les plus corrélés à l'apport énergétique, qui peut augmenter lui-même le risque de cancers, notamment de cancers du sein, de la prostate et du colorectum (Pan et Desmeules, 2009). Par ailleurs l'apport en lipides, comme contributeur majeur à l'apport énergétique, pourrait participer au développement de l'obésité (World Cancer Research et American Institute for Cancer, 2007), facteur de risque reconnu de certains cancers (notamment du sein et du colorectum). L'analyse des associations entre la consommation de différentes classes d'AG (AGS ? AGMI, AGPI), puis d'AG individuels (notamment les AG essentiels) s'est développée par la suite, et a bénéficié de l'utilisation de biomarqueurs (AG sanguins ou tissulaires).

L'expertise collective de l'Afssa (Afssa, 2003) servira de base à cette actualisation de l'analyse des associations observées entre les apports en lipides et en AG et les cancers.

b) Cancer colorectal

Lipides totaux (Annexe 3, Tableaux 30)

Le cancer colorectal (CCR) fait partie des cancers dont le développement est favorisé par un déséquilibre positif de la balance énergétique, par l'obésité, et par les troubles qui leur sont très souvent associés : la résistance à l'insuline et le syndrome métabolique (Adams et al., 2007, Bianchini et al., 2002, Frezza et al., 2006, Giovannucci, 2003, Larsson et Wolk, 2007). On pourrait en conséquence s'attendre à trouver, dans les études épidémiologiques, une association positive entre l'apport énergétique et le risque de CCR. De fait, l'association positive du risque de CCR avec l'apport énergétique est souvent constatée dans les études

cas-témoins (Slattery et al., 1997b, Franceschi et al., 1998b, Howe et al., 1997a, Hu et al., 2007a, Hu et al., 2007c, Le Marchand et al., 1997a, Mao et al., 2003, Senesse et al., 2002, Senesse et al., 2004), mais très rarement dans les études de cohortes (Pietinen et al., 1999) (**Annexe 3, Tableau 30**), sans qu'on puisse expliquer cette divergence. L'apport alimentaire en lipides est très corrélé à l'apport en énergie et pourrait de ce fait constituer un facteur de risque potentiel du CCR. En fait, si l'on tient compte de l'apport énergétique (si l'on ajuste sur l'énergie), l'association du risque de CCR avec le niveau de consommation de lipides n'est pratiquement jamais observée, ni dans les études cas-témoins (Slattery et al., 1997b, Howe et al., 1997a, Le Marchand et al., 1997a, Mao et al., 2003, Senesse et al., 2004, Chiu et al., 2003a, Ghadirian et al., 1997, Kimura et al., 2007, Theodoratou et al., 2007a, Wakai et al., 2006a), ni dans les études de cohortes (Bostick et al., 1994, Chyou et al., 1996a, Flood et al., 2003b, Gaard et al., 1996b, Giovannucci et al., 1994b, Goldbohm et al., 1994b, Kato et al., 1997, Lin et al., 2004a, Oba et al., 2006a, Pietinen et al., 1999, Weijenberg et al., 2007, Terry et al., 2001a), réalisées dans des populations diverses (Europe, Amérique du Nord, Asie). Un risque de CC ou de CR augmenté avec l'apport en lipides, après ajustement sur l'énergie, n'est constaté que dans trois études : une étude de cohorte aux Etats-Unis (la Nurses' Health Study) (Willett et al., 1990), une étude cas-témoins au Canada (hommes et femmes) (Hu et al., 2007b, Hu et al., 2007d), et une étude de cohorte à Singapour (Butler et al., 2008), où le risque n'est augmenté que pour le cancer localisé chez les femmes, pas chez les hommes. Quelques études indiquent une tendance à la diminution du risque de CC, de CR ou de CCR avec l'apport en lipides le plus élevé (Ghadirian et al., 1997, Kimura et al., 2007, Wakai et al., 2006b), et même un risque significativement diminué (Chyou et al., 1996b, Stemmermann et al., 1984, Tuyns et al., 1987).

Une grande étude d'intervention randomisée aux Etats-Unis (Women's Health Initiative Dietary Modification Trial) a mesuré l'effet d'une diminution des lipides alimentaires et d'une augmentation de la consommation de fruits, de légumes et de céréales pendant 8 ans en moyenne sur l'incidence du cancer du sein et du cancer colorectal chez des femmes ménopausées (19 541 dans le groupe intervention et 29294 dans le groupe témoin, qui conservait son alimentation habituelle) (Beresford et al., 2006). La réduction effective de l'apport lipidique était importante (-10,7 % de l'apport énergétique par rapport au groupe témoin, l'apport énergétique étant lui-même moindre, de 4 %). Cependant, aucune diminution n'a été observée entre le groupe intervention et le groupe témoin en ce qui concerne l'incidence du CCR ou la mortalité due au CCR, ainsi qu'avec l'incidence et la mortalité de tous cancers confondus. Les rapports de risque (RR) associés à l'intervention sont 1,08 [0,90-1,29] pour l'incidence du CCR (peu de différences entre les différents sites), et 1,26 [0,85-1,85] pour la mortalité due au CCR, soit une augmentation non significative des risques. Pour tous cancers confondus, les RR sont 0,97 [0,89-1,05] (incidence) et 0,96 [0,90-1,01] (mortalité).

Les études d'observation mesurant l'association entre le risque de présence ou d'apparition d'adénomes colorectaux et le niveau d'apport en lipides ont donné des résultats divers : certaines études montrent une association directe (Giovannucci et al., 1992), d'autres non (Mathew et al., 2004, Robertson et al., 2005, Wark et al., 2006). Une étude d'intervention américaine (environ 2000 sujets) n'a montré aucune influence d'un régime alimentaire pauvre en graisses (20 % de l'énergie) et riche en fibres et en fruits et légumes (par rapport à un régime habituel, contenant 35-40 % de lipides) sur la récurrence des adénomes après 4 ans d'intervention, ni 4 ans après la fin de l'intervention (Lanza et al., 2007, Schatzkin et al., 2000).

En résumé, le niveau d'apport énergétique par les lipides n'apparaît pas spécifiquement associé au risque de CCR dans les études épidémiologiques. Comme les autres macronutriments (protéines, glucides), les lipides peuvent contribuer à un apport énergétique excessif, qui, lui, peut être associé au risque de CCR (Giovannucci and Goldin, 1997, Slattery et al., 1997a).

AGS, AGMI, AGPI (Annexe 3, Tableaux 29 & 30)

Les classes d'AG alimentaires (AGS, AGMI, AGPI) n'ont pas d'effets spécifiques par rapport aux lipides totaux, en ce qui concerne leur association avec le risque de CCR : la plupart des études cas-témoins (Chiu et al., 2003b, Franceschi et al., 1998a, Ghadirian et al., 1997, Howe et al., 1997b, Le Marchand et al., 1997b, Senesse et al., 2004, Slattery et al., 1997c, Theodoratou et al., 2007b, Wakai et al., 2006b) et des études de cohortes (Bostick et al., 1994, Flood et al., 2003a, Gaard et al., 1996a, Giovannucci et al., 1994a, Goldbohm et al., 1994a, Kato et al., 1997, Lin et al., 2004b, Oba et al., 2006b, Pietinen et al., 1999, Terry et al., 2001a, Weijenberg et al., 2007) ne montrent pas d'association du risque de CCR avec l'une ou l'autre de ces classes d'AG, après ajustement sur l'apport énergétique. Une étude cas-témoins (Theodoratou et al., 2007b) trouve une association positive du risque de CCR avec l'apport en acide oléique chez les femmes, pas chez les hommes. Dans une étude de cohorte à Singapour (Butler et al., 2008), les apports en AGS et AGMI sont associés à une augmentation du risque de CCR localisé chez les femmes, pas chez les hommes. Il est à noter que les principales sources d'AGS dans les régimes occidentaux, la viande et les produits laitiers, sont souvent associées, mais de façon opposée, au risque de CCR : positivement pour la viande (Larsson et Wolk, 2006, Norat et al., 2005), négativement pour les produits laitiers (Cho et al., 2004, Norat et Riboli, 2003). Cette différence pourrait être due aux différents AGS présents dans ces aliments : AGS à chaîne longue pour la viande et AGS à chaîne courte et moyenne dans le cas des produits laitiers. Il est également vraisemblable que ces associations mettent en jeu des facteurs autres que les apports en lipides (calcium, hème, produits de dégradation des acides aminés, etc.) (Giovannucci et Goldin, 1997). Les apports en AGS (Giovannucci et al., 1992), en AGMI (Wark et al., 2006) ou en acide oléique (Mathew et al., 2004) ont parfois été associés à la présence d'adénomes colorectaux.

AG trans et AG conjugués (Annexe 3, Tableaux 29 & 30)

Une étude écologique (Transfair) a trouvé une forte corrélation positive ($r=0,93$ [0,74-0,98]) entre l'incidence du cancer du côlon et la teneur du tissu adipeux en AG *trans* dans 11 centres en Europe (Bakker et al., 1997). Trois études cas-témoins (Nkondjock et al., 2003b, Slattery et al., 2001, Theodoratou et al., 2007b) et trois études de cohortes (Lin et al., 2004b, Pietinen et al., 1999, Limburg et al., 2008) ont recherché l'association de la consommation d'AG *trans* totaux avec le risque de CCR. Une étude cas-témoins aux Etats-Unis trouve un risque de CC augmenté chez les femmes consommant le plus d'AG *trans* totaux (plus de 3 g.j^{-1}) : OR 1,5 [1,1-2,0], test de tendance : $P = 0,04$, non significativement chez les hommes (Slattery et al., 2001). Une étude cas-témoins en Ecosse trouve un risque de CCR augmenté chez les femmes consommant le plus de 18:1 *trans* totaux (plus de $2,5 \text{ g.j}^{-1}$) : OR 1,57 [1,05-2,36], test de tendance : $P = 0,017$, pas chez les hommes (Theodoratou et al., 2007b). Les autres études ne trouvent pas d'association significative. Une étude transversale aux Etats-Unis va dans le même sens : ceux qui consomment le plus d'AG *trans* ($6,13-7,08 \text{ g.j}^{-1}$, 4^{ème} quartile) ont une prévalence accrue d'adénomes (OR 1,86 [1,04-3,83]) (Vinikoor et al., 2008). Une seule étude porte sur les AG conjugués : dans une cohorte de femmes suédoises, on trouve un risque de CCR diminué chez les plus grandes consommatrices d'acide linoléique conjugué ($\geq 149 \text{ mg.j}^{-1}$ vs. $< 73 \text{ mg.j}^{-1}$) après 15 ans de suivi : RR 0,71 [0,55-0,91] (test de tendance : $P = 0,004$) (Larsson et al., 2005). L'association inverse est particulièrement forte avec le cancer du colôn distal : RR 0,53 [0,31-0,92] (test de tendance : $P = 0,01$), et elle est indépendante de l'apport en calcium.

Acide linoléique (Annexe 3, Tableaux 29, 30 & 31)

L'apport en acide linoléique (qui représente la plus grande partie de l'apport en AGPI, et plus de 90 % de l'apport en AGPI n-6) ne montre pas en général d'association avec le risque de CCR, ni dans les études cas-témoins (Le Marchand et al., 1997b, Senesse et al., 2004, Slattery et al., 1997c, Theodoratou et al., 2007b, Wakai et al., 2006b, Kimura et al., 2007, Nkondjock et al., 2003b), ni dans les études de cohortes (Giovannucci et al., 1994a,

Lin et al., 2004b, Pietinen et al., 1999, Terry et al., 2001a, Weijenberg et al., 2007, Butler et al., 2008, Daniel et al., 2009, Koh et al., 2004, Willett et al., 1990). Il en est de même de la concentration sanguine en acide linoléique, bon marqueur de l'apport alimentaire (Hall et al., 2007, Kojima et al., 2005, Kuriki et al., 2006b).

Acide α -linoléique (Annexe 3, Tableaux 29, 30 & 31)

On n'observe pas d'association du risque de CCR avec l'apport en acide α -linoléique ou en AGPI n-3 (constitués en majorité d'acide α -linoléique) dans la plupart des études cas-témoins (Le Marchand et al., 1997b, Senesse et al., 2004, Slattery et al., 1997c, Theodoratou et al., 2007b, Wakai et al., 2006b), ou de cohortes (Lin et al., 2004b, Pietinen et al., 1999, Terry et al., 2001a, Weijenberg et al., 2007, Butler et al., 2008), ni avec la concentration sanguine en acide α -linoléique (Hall et al., 2007, Kuriki et al., 2006b). Une seule étude trouve un risque de CCR augmenté, chez les femmes seulement, avec les apports supérieurs à $1,19 \text{ g.j}^{-1}$, soit environ 0,5 % de l'AE en acide α -linoléique (Daniel et al., 2009). Quelques études observent une tendance à la diminution du risque avec les apports élevés en acide α -linoléique (ou en AGPI n-3 totaux) (Bostick et al., 1994, Nkondjock et al., 2003b), voire un risque significativement diminué dans deux études japonaises, dont une étude prospective basée sur les AG sériques (Kojima et al., 2005), et une grande étude cas-témoins (Kimura et al., 2007) où le niveau de consommation d'AGPI n-3 (constitués d'acide α -linoléique, mais aussi d'AGPI n-3 à longue chaîne) était élevé (médiane 2 g.j^{-1} dans le 1^{er} quintile, $3,9 \text{ g.j}^{-1}$ dans le 5^{ème} quintile).

AGPI n-3 à longue chaîne (Annexe 3, Tableaux 29, 30 & 31)

Dans toutes les populations étudiées, la principale source d'AGPI-LC n-3 est constituée spécifiquement par les poissons et les fruits de mer. Il est donc fondé d'inclure dans cette analyse les études, nombreuses, ayant recherché l'association de la consommation de poisson et de produits de la mer avec le risque de CCR. Dans leur grande majorité, tant les études cas-témoins (Boutron-Ruault et al., 1999, Hu et al., 2007b, Hu et al., 2007d, Kampman et al., 1999, Kimura et al., 2007, Kuriki et al., 2006a, Le Marchand et al., 1997b, Levi et al., 1999, Macquart-Moulin et al., 1986, Navarro et al., 2003, Siezen et al., 2006, Tuyns et al., 1988, Wakai et al., 2006b) que les études de cohortes (Bostick et al., 1994, Engeset et al., 2007, English et al., 2004, Gaard et al., 1996a, Giovannucci et al., 1994a, Goldbohm et al., 1994a, Knekt et al., 1999, Kobayashi et al., 2004, Kojima et al., 2004, Larsson et Wolk, 2006, Lin et al., 2004b, Luchtenborg et al., 2005, Ma et al., 2001, Pietinen et al., 1999, Sanjoaquin et al., 2004, Tiemersma et al., 2002, Willett et al., 1990) ne trouvent pas d'association significative du risque de CCR avec la consommation de poisson, dans des populations dont les niveaux moyens de consommation sont très variables, parfois très élevés (au Japon). Une seule étude (en Chine) trouve un risque augmenté (Chiu et al., 2003b). Plusieurs constatent une diminution significative du risque (Kune et al., 1987, Franceschi et al., 1997, Kato et al., 1997, Fernandez et al., 1999, Yang et al., 2003a, Norat et al., 2005, Theodoratou et al., 2007b), dont trois études de cohortes (Hall et al., 2008, Kato et al., 1997, Norat et al., 2005). En particulier, la multicohorte européenne EPIC (478040 sujets des deux sexes, 1329 cas incidents de CCR après 4,8 ans de suivi) présente une grande variabilité de consommation de poisson ($< 10 \text{ g.j}^{-1}$ et $> 80 \text{ g.j}^{-1}$ pour les quintiles extrêmes). Dans cette cohorte, on observe une nette diminution du risque de CCR chez les gros consommateurs de poisson : les RR sont de 0,67 [0,56-0,82] pour le 4^{ème} quintile ($40\text{-}80 \text{ g.j}^{-1}$ de poisson) et de 0,69 [0,54-0,88] pour le 5^{ème} quintile par rapport au 1^{er} (test de tendance $p<0,001$), et de 0,70 [0,57-0,87] ($p<0,001$) pour 100 g.j^{-1} , 0,46 [0,27-0,77] ($p<0,003$) après correction pour les erreurs de mesure de consommation (Norat et al., 2005). Dans la cohorte Physicians' Health Study (500 cas de CCR après 22 ans de suivi), le risque relatif pour le quartile le plus élevé de consommation de poisson (plus de 5 fois/semaine vs. moins de 1 fois/semaine, correspondant à environ 70 g.j^{-1} vs 14 g.j^{-1}) est de 0,63 [0,42-0,95] ($P = 0,02$) (Hall et al., 2008). Dans une première étude issue de cette cohorte, après 12 ans

de suivi, aucune association du risque de CCR avec la consommation de poisson, estimée par le même questionnaire, n'a été observée (Ma et al., 2001). Dans une grande étude cas-témoins récente réalisée dans une population écossaise (1455 paires cas/témoins) (Theodoratou et al., 2007b), on observe une nette diminution du risque de CCR chez les forts consommateurs de poissons et plus encore chez les forts consommateurs de poissons gras (OR respectivement 0,76 [0,60-0,96] $p < 0,01$; 0,66 [0,53-0,82] $p < 0,0005$) ; il n'a pas été mis en évidence d'association avec la consommation de « poisson maigre ». Une méta-analyse récente portant sur 14 études de cohortes montre une diminution du RR combiné, à la limite de la signification pour la catégorie la plus élevée de consommation de poisson : 0,88 [0,78-1,00] (Geelen et al., 2007). Cette méta-analyse n'incluait pas les études les plus récentes (Engeset et al., 2007, Hall et al., 2008), dont une étude dans une population à forte consommation de poisson, en Norvège (Engeset et al., 2007), qui ne trouvait pas de diminution du risque pour le tertile le plus élevé de consommation de poisson (médiane 167 $g \cdot j^{-1}$) par rapport au plus bas (46 $g \cdot j^{-1}$) (RR : 1,28 [0,90-1,81]). Dans cette étude, le niveau le plus bas correspond à une consommation de deux à trois fois par semaine, ce qui peut peut-être expliquer l'absence d'effet de quantités supérieures (en accord avec l'étude de Norat et al., dans laquelle on n'observe pas de diminution d'incidence de CCR au-delà du 4^{ème} quintile de consommation de poisson, soit 40-80 $g \cdot j^{-1}$).

On n'a pas observé d'association entre la consommation d'AGPI-LC n-3 et le risque de CCR dans la majorité des études cas-témoins (Nkondjock et al., 2003b, Slattery et al., 1997c) et de cohortes (Kobayashi et al., 2004, Lin et al., 2004b, Pietinen et al., 1999, Daniel et al., 2009, Oba et al., 2006b, Terry et al., 2001a). Une étude de cohorte à Singapour (Butler et al., 2008) observe une augmentation du risque de CCR avancé chez les plus forts consommateurs d'AGPI-LC n-3. Plusieurs études observent une diminution du risque (cas-témoins : (Tavani et al., 2003, Theodoratou et al., 2007b) ; cohortes : (Kato et al., 1997, Hall et al., 2008)). Dans la grande étude cas-témoins écossaise déjà citée (Theodoratou et al., 2007b), la diminution du risque de CCR est importante (EPA : OR 0,57 [0,45-0,73], test de tendance : $p < 0,0005$; DHA : OR 0,60 [0,47-0,76], test de tendance : $p < 0,0005$), et sensible dès le 2^{ème} quartile d'apport en EPA : 168-270 $mg \cdot j^{-1}$ (4^{ème} quartile : $> 442 mg \cdot j^{-1}$) et en DHA : 235-367 $mg \cdot j^{-1}$ (4^{ème} quartile : $> 587 mg \cdot j^{-1}$), soit pour environ 400-600 $mg \cdot j^{-1}$ d'AGPI-LC n-3. Dans cette étude, l'apport moyen en AGPI-LC n-3 était assez élevé (270 mg d'EPA, 360 mg de DHA). Dans l'étude de Tavani, le risque de cancer rectal est diminué au 5^{ème} quintile de consommation d'AGPI-LC n-3 (apports supérieurs à 270 $mg \cdot j^{-1}$) et le risque de cancer du côlon est diminué à partir du 4^{ème} quintile de consommation d'AGI-LC n-3 (apports compris entre 209 et 270 $mg \cdot j^{-1}$). Dans la cohorte Physicians' Health Study, le 4^{ème} quartile de consommation d'AGPI-LC n-3 montre une diminution du risque de CCR (RR 0,76 [0,59-0,98] P de tendance linéaire = 0,02) (Hall et al., 2008). Les trois études basées sur des biomarqueurs, dont deux sont prospectives, montrent une diminution du risque de CCR avec les teneurs les plus élevées en AGPI n-3 à longue chaîne (Hall et al., 2007, Kojima et al., 2005, Kuriki et al., 2006b) chez les hommes, mais l'association n'est pas constatée chez les femmes (Kojima et al., 2005). Dans ces trois études, la diminution du risque est forte avec les teneurs les plus élevées en DHA (64 à 77 %). Dans l'étude américaine (cas-témoins nichée dans la cohorte Physician's Health Study), la diminution du risque de CCR avec les teneurs élevées d'AGPI n-3 sanguins n'est observée que chez les sujets non astreints à prendre de l'aspirine (Hall et al., 2007) (dans cette étude, la prise d'aspirine n'a eu aucun effet sur le risque de CCR (Sturmer et al., 1998)).

Les quelques études cas-témoins (Poole et al., 2007, Siezen et al., 2005) et de cohortes (Robertson et al., 2005) qui ont recherché la relation entre la consommation de poisson et la présence ou l'apparition d'adénomes colorectaux n'ont pas trouvé d'association significative. Une grande étude de cohorte comportant 1719 cas d'adénomes colorectaux après 18 ans de suivi ne trouve pas d'association de la consommation d'AGPI-LC n-3 avec le risque d'adénome : RR 1,04 [0,84-1,27], mais une tendance à la diminution du risque de gros adénome : RR 0,74 [0,54-1,01] avec les plus fortes consommations (supérieures à 400 mg) (Oh et al., 2005), ce qui suggère que les AGPI-LC n-3 pourraient inhiber la

progression des petits adénomes en gros adénomes, les plus susceptibles d'évoluer vers le cancer. Enfin des études d'intervention sur des sujets sains ou polypectomisés ont montré que la prise de suppléments d'AGPI-LC n-3 (0,8 à 9 g.j⁻¹) pendant un mois à 2 ans diminue la prolifération cellulaire et augmente l'apoptose de la muqueuse colique normale (Anti et al., 1992, Anti et al., 1994, Bartram et al., 1993, Cheng et al., 2003a, Courtney et al., 2007, Huang et al., 1996).

Conclusion

En résumé, le risque de CCR n'apparaît pas associé, dans la grande majorité des études, à l'apport en lipides ni en celui des principales classes d'AG, si l'on ajuste sur l'apport énergétique. Comme les autres macronutriments, les lipides peuvent contribuer à un apport énergétique excessif, qui, lui, peut augmenter le risque de CCR. Les apports en acides linoléique et α -linoléique ne sont pas associés avec le risque de CCR dans la majorité des études. Il en est de même de la consommation de poisson et de l'apport en AGPI-LC n-3. Cependant, plusieurs études récentes basées sur un questionnaire alimentaire et sur des biomarqueurs, et une méta-analyse sur la consommation de poisson, montrent une association inverse entre la consommation de poisson ou d'AGPI-LC n-3 et le risque de CCR. Ces études suggèrent la possibilité d'un effet protecteur du poisson et des AGPI-LC n-3 vis-à-vis de l'apparition du CCR pour des apports d'environ 500 mg.j⁻¹. Ces résultats sont cohérents avec les effets de ces AG constatés sur la prolifération de la muqueuse colique chez l'homme. Ils sont à confirmer par d'autres études, notamment des études prospectives, et basées sur des biomarqueurs.

Par rapport aux conclusions du rapport Afssa sur les AG et les cancers (Afssa, 2003) (pas d'association entre le risque de cancer du côlon ou du rectum avec la consommation d'AGPI-LC n-3), des travaux épidémiologiques récents, encore peu nombreux, suggèrent la possibilité d'un effet protecteur des AGPI-LC n-3 vis-à-vis du CCR, en accord avec les résultats des études sur les modèles animaux de cancer colique, qui en démontrent la plausibilité biologique.

c) Cancer de la prostate

Lipides totaux (Annexe 3, Tableaux 32 & 33)

Comme d'autres cancers, le cancer de la prostate est influencé par l'apport énergétique (Platz et al., 2003), même si l'effet est peut-être moins marqué qu'il ne l'est sur le cancer colorectal et le cancer du sein. On n'observe pas, en particulier, d'association reproductible du cancer de la prostate avec l'obésité et le surpoids (MacInnis et English, 2006, Platz et al., 2003), ni avec l'exercice physique (Littman et al., 2006, Platz et al., 2003). L'association avec l'apport énergétique est souvent montrée dans les études cas-témoins (Andersson et al., 1996, Deneo-Pellegrini et al., 1999, Hayes et al., 1999, Kristal et al., 2002, Liu et al., 2007, Meyer et al., 1997, Rohan et al., 1995), mais pas systématiquement (Bairati et al., 1998, Ghadirian et al., 1997, Key et al., 1997, Ramon et al., 2000). Une association significative avec l'apport énergétique est constatée dans une étude de cohorte avec le cancer au stade avancé, et non au stade localisé (Giovannucci et al., 2007), mais cet effet n'est pas confirmé dans une autre étude de cohorte (Schuurman et al., 1999a). Des études anciennes ont constaté une association positive entre l'apport en lipides et le risque de cancer de la prostate (Kolonel et al., 1999), mais la plupart ne tenaient pas compte de l'apport énergétique. La plupart des études ayant ajusté sur l'apport énergétique n'observent pas d'association de l'apport en lipides avec le risque de cancer de la prostate, tant les études cas-témoins (Andersson et al., 1996, Bidoli et al., 2005, De Stefani et al., 2000, Ghadirian et al., 1996, Hodge et al., 2004, Key et al., 1997, Meyer et al., 1997, Ramon et al., 2000, Rohan et al., 1995) que les études de cohortes (Crowe et al., 2008b, Neuhauser et al., 2007, Park et al., 2007, Schuurman et al., 1999a, Severson et al., 1989, Wallstrom et al., 2007), dont une, récente, issue de la multicohorte EPIC (2727 cas après 9 ans de suivi) (Crowe et al., 2008b). Quelques études observent une augmentation du risque (Bairati et al., 1998, Deneo-Pellegrini et al., 1999, Giovannucci et al., 1993, Kristal et al., 2002, Lee et al., 1998), dont certaines seulement avec le cancer avancé (Giovannucci et al., 1993, Bairati et al., 1998, Kristal et al., 2002), parmi lesquelles une dans une population à très bas risque, en Chine (Lee et al., 1998). L'étude issue de la multicohorte EPIC fait même apparaître une diminution du risque de cancer de grade élevé avec les apports croissants en lipides totaux : OR 0,70 [0,55-0,90] P =0,006 de 30 à 40 % de l'AE, après calibration des apports alimentaires (Crowe et al., 2008b).

AGS, AGMI, AGPI (Annexe 3, Tableaux 32 & 33)

Quelques études trouvent une augmentation du risque de cancer de la prostate lors d'apports élevés en AGS (Bairati et al., 1998, Kristal et al., 2002, Lee et al., 1998), AGMI (Bidoli et al., 2005, Giovannucci et al., 1993, Kristal et al., 2002) ou AGPI (Tzonou et al., 1999). Cependant, la majorité des études ne constate pas d'association du risque avec les apports en AGS, AGMI et AGPI, que ce soit des études cas-témoins (Andersson et al., 1996, De Stefani et al., 2000, Ghadirian et al., 1996, Hodge et al., 2004, Key et al., 1997, Meyer et al., 1997, Ramon et al., 2000, Rohan et al., 1995, Deneo-Pellegrini et al., 1999) ou des études de cohortes (Crowe et al., 2008b, Neuhauser et al., 2007, Park et al., 2007, Schuurman et al., 1999a, Wallstrom et al., 2007). Dans l'étude issue de la multicohorte EPIC, le risque de cancer de grade élevé (agressif) est diminué pour les apports les plus élevés en AGMI et en AGPI (Crowe et al., 2008b). Pourtant, une consommation élevée de deux sources importantes de lipides et d'AGS, les viandes et les produits laitiers, s'accompagne souvent d'une augmentation du risque de cancer de la prostate (Giovannucci et Goldin, 1997, Kolonel, 2001, Michaud et al., 2001), l'association avec les produits laitiers étant assez reproductible, même en tenant compte de l'apport énergétique (Chan et al., 2006, Kesse et al., 2006). Dans l'étude issue de la multicohorte EPIC, les apports en lipides provenant de la viande ou des produits laitiers ne sont pas associés au risque de cancer de

la prostate (Crowe et al., 2008b). Vraisemblablement, il existe d'autres facteurs responsables de cette augmentation du risque qu'un apport élevé en lipides ou en AGS.

AG trans (Annexe 3, Tableaux 32, 33 & 34)

L'étude écologique précédemment citée (Transfair) fait apparaître une corrélation positive non significative ($r=0,50$ [-0,15-0,85]) entre l'incidence du cancer de la prostate et la teneur du tissu adipeux en AG *trans* dans 11 centres en Europe (Bakker et al., 1997). Quatre études ont recherché l'association du cancer de la prostate avec la consommation d'AG *trans*. Deux d'entre elles (cohortes) ne trouvent pas d'association avec la consommation d'AG *trans* totaux (Giovannucci et al., 1993, Schuurman et al., 1999a), et une étude de cohorte récente observe une association positive non significative entre la teneur en AG *trans* (apports supérieurs à $6,5 \text{ g.j}^{-1}$ vs inférieurs à $3,3 \text{ g.j}^{-1}$; HR 1,51 [0,48-4,69], test de tendance : $P = 0,30$) et le risque de cancer de la prostate (Neuhouser et al., 2007). Une étude cas-témoins récente aux Etats-Unis trouve une forte association positive du risque de cancer de la prostate chez les hommes d'origine caucasienne (pas chez les hommes d'origine africaine) avec l'apport alimentaire en AG *trans* totaux : OR 1,58 [1,00-2,48] pour le 2^{ème} quartile ($2,5-4,0 \text{ g.j}^{-1}$), 1,95 [1,20-3,19] pour le 3^{ème} quartile ($4,0-5,8 \text{ g.j}^{-1}$), 2,77 [1,60-4,79] pour le 4^{ème} quartile ($> 5,8 \text{ g.j}^{-1}$) (test de tendance : $P < 0,001$). L'association positive se retrouve avec les différents AG *trans* : 16:1 *trans*, 18:1 *trans* et 18:2 *trans* (Liu et al., 2007). Une étude prospective basée sur des biomarqueurs (cas-témoins nichée dans une cohorte) confirme ce résultat, en trouvant des associations positives entre le risque de cancer de la prostate et les teneurs en différents isomères *trans* du 18:1 et du 18:2 dans les phospholipides du sérum, significatives pour le 18:1-11 *trans* : OR 1,69 [1,03-2,77] (test de tendance : $P = 0,04$) et le 18:2-9 *cis*, 12 *trans* : OR 1,79 [1,02-3,15] (test de tendance : $P = 0,04$) (King et al., 2005). Selon une autre étude cas-témoins nichée dans une cohorte, des associations positives avec les concentrations sanguines en différents AG *trans* sont trouvées pour les tumeurs non agressives de la prostate, pas pour les tumeurs agressives, significatives pour les AG *trans* totaux : OR 2,21 [1,14-4,29] test de tendance : $P = 0,06$, pour le 18:1-9 *trans* : OR 2,16 [1,12-4,17] test de tendance $P = 0,11$, et l'ensemble des isomères *trans* du 18:2 : OR 1,97 [1,03-3,75] test de tendance $P = 0,01$, pas pour le 18:1-11 *trans*, OR 1,17 n.s. (Chavarro et al., 2008a).

Au total, ces études indiquent la possibilité d'un risque augmenté de cancer de la prostate chez les plus forts consommateurs d'AG *trans*. Mais les AG *trans* sont apportés par certains aliments (aliments riches en énergie, lipides, viennoiseries, produits laitiers, viandes de ruminants, etc.), dont certains (viandes, produits laitiers) pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer de la prostate (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2007) : on ne peut écarter l'hypothèse que les associations observées, notamment dans les études basées sur des biomarqueurs, soient dues en partie à des facteurs de confusion.

Acide linoléique (Annexe 3, Tableaux 32, 33 & 34)

La plupart des études cas-témoins (Andersson et al., 1996, De Stefani et al., 2000, Hodge et al., 2004, Ramon et al., 2000, Bairati et al., 1998, Bidoli et al., 2005, Liu et al., 2007) et de cohortes (Neuhouser et al., 2007, Park et al., 2007, Schuurman et al., 1999a, Wallstrom et al., 2007, Giovannucci et al., 1993, Leitzmann et al., 2004) basées sur un questionnaire alimentaire ne montrent pas d'association de l'apport en acide linoléique (ou en AGPI n-6) avec le risque de cancer de la prostate. Deux études cas-témoins seulement observent une augmentation modérée du risque (Meyer et al., 1997, Hedelin et al., 2007), et une cohorte récente trouve un risque augmenté seulement chez les hommes ayant des antécédents familiaux de cancer de la prostate (Neuhouser et al., 2007). Les résultats sont plus erratiques pour les études basées sur des biomarqueurs : les études cas-témoins trouvent une augmentation du risque (Godley et al., 1996, Newcomer et al., 2001), les études prospectives (cas-témoins nichées dans des cohortes) ne montrent pas d'association

(Crowe et al., 2008b, Harvei et al., 1997, Mannisto et al., 2003, Park et al., 2008) ou une diminution du risque (Gann et al., 1994, Laaksonen et al., 2004, Chavarro et al., 2007). Cette dernière étude, prospective, portant sur 476 paires cas-témoins et 13 ans de suivi au sein d'une cohorte américaine (Physician's Health Study), montre une forte corrélation inverse entre la concentration en acide linoléique du sang total et le cancer tous stades : OR=0,62 [0,41-0,95] (test de tendance : P =0,03), le cancer localisé : OR=0,55 [0,32-0,94] (test de tendance : P =0,04), et plus encore le cancer agressif (score Gleason ≥ 7) : OR=0,38 [0,17-0,86] (test de tendance : P =0,02). Dans cette étude, les concentrations sanguines en 18:3 n-6 et 20:3 n-6, métabolites de l'acide linoléique, sont au contraire associées directement au cancer de la prostate (Chavarro et al., 2007).

Au total, l'acide linoléique n'apparaît pas associé de façon consistante au cancer de la prostate.

Acide α -linoléique (Annexe 3, Tableaux 32, 33 & 34)

Les résultats des études sur l'association entre l'apport en acide α -linoléique et le risque de cancer de la prostate ont, ces dernières années, suscité beaucoup de préoccupation (Astorg, 2004). Dès 1993, une forte augmentation du risque de cancer avancé de la prostate a en effet été observée dans la cohorte américaine Health Professionals Follow-up Study (HPFS) (Giovannucci et al., 1993) (OR 3,43 [1,67-7,04], test de tendance : P=0,002), et a été confirmée dans deux analyses ultérieures de cette cohorte (Leitzmann et al., 2004, Giovannucci et al., 2007), bien que moins forte (OR 1,57 [1,19-2,07]) pour l'analyse la plus récente (Giovannucci et al., 2007). Cette augmentation du risque n'était pas observée pour le cancer localisé. Plusieurs études cas-témoins basées sur des questionnaires alimentaires (De Stefani et al., 2000, Ramon et al., 2000, Hedelin et al., 2007) et sur des biomarqueurs (Godley et al., 1996, Newcomer et al., 2001) ont également trouvé une augmentation du risque de cancer de la prostate (tous cas) associée à la consommation d'acide α -linoléique. Cette augmentation n'a cependant pas été retrouvée dans d'autres études cas-témoins (Andersson et al., 1996, Bairati et al., 1998, Bidoli et al., 2005, Hodge et al., 2004, Meyer et al., 1997) y compris pour les stades précliniques (Meyer et al., 1997) et pour les stades avancés (Andersson et al., 1996, Bairati et al., 1998).

Aucune des études de cohortes (autres que l'étude HPFS) basées sur un questionnaire alimentaire ne trouve cette augmentation du risque (Mannisto et al., 2003), y compris pour les stades avancés (Koralek et al., 2006, Park et al., 2007, Schuurman et al., 1999a, Wallstrom et al., 2007). Les six études nichées dans des cohortes et basées sur des biomarqueurs (Gann et al., 1994, Harvei et al., 1997, Mannisto et al., 2003, Chavarro et al., 2007, Park 2008, Crowe 2008), dont deux sont issues de la même cohorte (Gann et al., 1994, Chavarro et al., 2007), ne donnent pas de résultats homogènes (**Annexe 3, Tableau 34**) : deux ne trouvent pas d'association (Mannisto et al., 2003, Crowe et al., 2008b, Park et al., 2008), y compris avec les cas avancés (Crowe et al., 2008b, Park et al., 2008) ; les trois autres trouvent une association entre la teneur en acide α -linoléique de l'alimentation et le risque de cancer de la prostate (Gann et al., 1994, Harvei et al., 1997, Chavarro et al., 2007). Dans l'étude récente issue de la cohorte Physician's Health Study, une augmentation du risque est constatée uniquement pour les cancers localisés (OR : 1,66 [1,02-2,71], test de tendance : P =0,05), à l'inverse de la cohorte HPFS, et elle s'atténue après ajustement sur les AG *trans* (Chavarro et al., 2007) ; elle n'est pas observée pour les cancers avancés. Dans l'étude issue de la cohorte EPIC, on n'observe pas d'augmentation du risque de cancer localisé ni de cancer avancé, mais seulement de cancer agressif (high-grade) (Crowe et al., 2008b). Enfin, quelques études trouvent même une diminution du risque de cancer (tous cas) associée aux apports les plus élevés en acide α -linoléique (Bidoli et al., 2005, Hodge et al., 2004, Park et al., 2007, Schuurman et al., 1999a).

Parmi les 12 études les plus solides méthodologiquement : grandes études cas-témoins (plus de 500 cas) (Andersson et al., 1996, Bidoli et al., 2005, Hedelin et al., 2007, Hodge et al., 2004) et études de cohortes (Giovannucci et al., 2007, Koralek et al., 2006, Park et al., 2007, Schuurman et al., 1999a, Wallstrom et al., 2007) basées sur un questionnaire alimentaire ; études nichées dans des cohortes, basées sur des biomarqueurs valables pour l'acide α -linoléique (AG totaux ou AG des esters de cholestérol du plasma) (Harvei et al., 1997, Mannisto et al., 2003, Chavarro et al., 2007), quatre font état d'une augmentation du risque avec l'acide α -linoléique (Harvei et al., 1997, Hedelin et al., 2007, Giovannucci et al., 2007, Chavarro et al., 2007), quatre ne trouvent pas d'association (Andersson et al., 1996, Mannisto et al., 2003, Koralek et al., 2006, Wallstrom et al., 2007), et quatre trouvent une diminution du risque (Bidoli et al., 2005, Hodge et al., 2004, Park et al., 2007, Schuurman et al., 1999a). Cette hétérogénéité des résultats peut être due à différents facteurs, dont : 1) la difficulté particulière d'estimer l'apport individuel d'acide α -linoléique, du fait que les aliments vecteurs de cet acide gras sont très nombreux, et leurs teneurs réelles, pour certains d'entre eux, non connues avec suffisamment de précision dans les tables alimentaires (notamment : margarines, sauces, biscuiteries, etc.) (Astorg et al., 2007, Dennis et al., 2004) ; 2) le fait que les teneurs en acide α -linoléique dans les lipides sanguins sont basses, notamment dans certaines fractions (les phospholipides du plasma ou des érythrocytes), qui sont de ce fait des biomarqueurs de moindre valeur pour l'ALA ; 3) des facteurs de confusion résiduels : énergie, aliments vecteurs d'acide α -linoléique (viandes, produits laitiers), apports en AG *trans*, etc. ; 4) un biais de détection possible, des habitudes alimentaires « saines » pouvant être associées à la détection précoce du cancer de la prostate. Sur ce point important, la seule étude où ce facteur a été complètement pris en compte par le dépistage obligatoire chez tous les sujets (par le dosage du PSA) ne trouve pas d'association de l'ALA alimentaire avec le cancer de la prostate, tous cas ou cas avancés (Koralek et al., 2006).

Enfin, des études d'intervention montrent que des régimes enrichis en noix, apportant environ 5-7 g.j⁻¹ d'acide α -linoléique, n'entraînent pas de changement de la teneur sanguine en PSA chez des hommes adultes sains après 2 ou 6 mois de régime (Simon et al., 2007, Spaccarotella et al., 2008).

Au total, les données récentes ont fait évoluer les conclusions du rapport Afssa « Acide gras et cancers » de 2003 sur ce point important (Afssa, 2003) : la majorité des études, et la plupart des études de cohortes, ne met pas en évidence une augmentation du risque de cancer de la prostate associée aux consommations ou aux concentrations sanguines les plus élevées d'acide α -linoléique d'autant qu'aucun mécanisme biologique plausible ne peut être invoqué. L'hétérogénéité des résultats laisse cependant une marge d'incertitude, et appelle d'autres études qui devront contrôler le dépistage par le PSA.

AGPI n-3 à longue chaîne (Annexe 3, Tableaux 32, 33 & 34)

Parmi les études basées sur un questionnaire alimentaire et qui ont recherché l'association de la consommation de poisson ou d'AGPI-LC n-3 avec le risque de cancer de la prostate (tous cas), un certain nombre d'études cas-témoins (Chen et al., 2005, Deneo-Pellegrini et al., 1999, Hodge et al., 2004, Key et al., 1997, Kristal et al., 2002, Mina et al., 2008, Talamini et al., 1992) et de cohortes (Chavarro et al., 2008b, Allen et al., 2008, Augustsson et al., 2003, Crowe et al., 2008a, Giovannucci et al., 1993, Mannisto et al., 2003, Park et al., 2007, Rohrmann et al., 2007, Schuurman et al., 1999a, Schuurman et al., 1999b, Severson et al., 1989) ne trouvent pas d'association. C'est le cas notamment des études issues de grandes cohortes en Europe et aux Etats-Unis (Chavarro et al., 2008b, Allen et al., 2008, Augustsson et al., 2003, Crowe et al., 2008a, Park et al., 2007). Deux cohortes (au Japon et en Suède) observent une augmentation du risque (tous cas) pour les consommations les plus élevées de poisson (Allen et al., 2004) ou d'AGPI-LC n-3 (Wallstrom et al., 2007), l'association n'étant pas observée avec les cas avancés (Wallstrom et al.,

2007). Dans cette dernière étude suédoise, la consommation d'AGPI-LC n-3 atteignait des niveaux élevés (0,9-5,4 g d'EPA + DHA par jour dans le 5^{ème} quintile). D'autres études (cas-témoins (Amin et al., 2008, Fernandez et al., 1999, Hedelin et al., 2007, Key et al., 1997, Mishina et al., 1985, Sonoda et al., 2004) et de cohortes (Chan et al., 2006, Leitzmann et al., 2004, Terry et al., 2001b) observent au contraire une diminution du risque, l'association étant significative pour la plupart d'entre elles (Amin et al., 2008, Augustsson et al., 2003, Chan et al., 2006, Hedelin et al., 2007, Leitzmann et al., 2004, Mishina et al., 1985, Sonoda et al., 2004, Terry et al., 2001b). Dans la grande étude cas-témoin en Suède, il apparaît que la diminution du risque de cancer de la prostate est associée à la consommation d'AGPI-LC n-3 et de poisson gras, non à celle de poisson maigre et de fruits de mer qui est au contraire associée à une augmentation du risque (Hedelin et al., 2007). Une grande étude cas-témoins au Canada ne trouve pas d'association du risque de cancer de la prostate avec la consommation de poisson frais ou en boîte, mais une diminution du risque avec la consommation de poisson fumé (OR 0,78 (0,66-0,92) (Mishina et al., 1985).

Plusieurs études de cohortes montrent une association inverse remarquablement forte entre la consommation de poisson ou d'AGPI-LC n-3 et les stades avancés et la mortalité par cancer de la prostate (Augustsson et al., 2003, Chan et al., 2006, Chavarro et al., 2008b, Pham et al., 2008, Terry et al., 2001b), alors qu'elle peut ne pas exister pour le cancer tous stades. Ainsi, dans la cohorte Health Professionals Follow-up Study aux Etats-Unis, le risque de cancer métastatique est diminué (OR : 0,56 [0,37-0,86]) mais le risque de cancer tous stades est inchangé pour le quartile le plus élevé de consommation de poisson (plus de 3 fois par semaine, correspondant à 600 mg.j⁻¹ d'AGPI-LC n-3) (Augustsson et al., 2003). Dans cette même cohorte, le risque de progression du cancer de la prostate après diagnostic est diminué (OR 0,52 p<0,001) chez les plus grands consommateurs de poisson (Chan et al., 2006). Dans une cohorte suédoise avec un long suivi (21 ans), et sans doute un pourcentage élevé de cancers avancés, le risque de cancer de la prostate est diminué de 57 % (OR = 0,43 [0,30-0,70], test de tendance : P =0,05) chez les plus grands consommateurs de poisson, et celui de mortalité par cancer de la prostate de 73 % (OR = 0,27 [0,18-0,51], test de tendance : P =0,01) (Terry et al., 2001b). Dans une cohorte japonaise, la mortalité par cancer de la prostate est réduite de 88 % (OR = 0,12 [0,05-0,32], p<0,01) chez les plus grands consommateurs de poisson (plus de 2 fois par semaine vs. 2 fois par semaine ou moins), après ajustement sur les consommations de fruits, de légumes et de viande (Pham et al., 2008). Dans une étude récente issue de la cohorte Physician's Health Study aux Etats-Unis, après 22 ans de suivi (Chavarro et al., 2008b), une forte réduction de la mortalité par cancer de la prostate est observée chez les plus grands consommateurs de poisson (OR 0,52 [0,30-0,91] p de tendance 0,05) et d'AGPI-LC n-3 (0,65 [0,42-0,99] p de tendance 0,02), alors que le risque de cancer tous cas n'est pas modifié.

Les études basées sur des biomarqueurs donnent des résultats peu cohérents (**Annexe 3, Tableau 34**) : la plupart n'observent pas d'association entre le risque de cancer de la prostate (tous cas) et les teneurs sanguines les plus élevées en EPA, DHA ou en AGPI-LC n-3 (Gann et al., 1994, Harvei et al., 1997, Mannisto et al., 2003, Newcomer et al., 2001, Park et al., 2008) ; une étude trouve une diminution non significative du risque (Godley et al., 1996) ; deux études observent une diminution significative (Norrish et al., 1999, Chavarro et al., 2007) ; une étude, enfin (dans la cohorte EPIC), trouve une augmentation significative du risque (Crowe et al., 2008b), principalement due à une augmentation du risque des cancers agressifs (high-grade), pas des cancers avancés. Dans l'étude cas-témoins nichée dans la cohorte Physicians' Health Study (Chavarro et al., 2007), une forte association inverse avec les AGPI n-3 longue chaîne est observée pour les cancers tous cas : OR 0,59 [0,38-0,93] (test de tendance : P =0,01), et pour les tumeurs localisées : OR= 0,52 [0,28-0,94] (test de tendance : P =0,004), mais pas pour les cancers avancés. Au total, on ne peut pas tirer de conclusion claire des études basées sur des biomarqueurs.

L'effet protecteur apparent du poisson ou des AGPI-LC n-3 est observé aussi bien dans des pays à consommation de poisson plutôt basse, comme les Etats-Unis (Augustsson et al., 2003, Chan et al., 2006, Chavarro et al., 2007), que dans des pays à forte consommation, comme la Suède (Hedelin et al., 2007, Terry et al., 2001b) ou le Japon (Mishina et al., 1985, Sonoda et al., 2004, Pham et al., 2008). Paradoxalement, c'est aussi dans ces deux derniers pays que deux autres études (de cohortes) mettent en évidence une augmentation du risque avec les consommations les plus élevées de poisson ou d'AGPI-LC n-3 (Allen et al., 2004, Wallstrom et al., 2007). Dans certaines zones, comme la mer Baltique, les poissons peuvent concentrer des contaminants comme les PCB (polychlorobiphényles), qui ont été associés à un risque accru de cancer de la prostate (Ritchie et al., 2005). Notons enfin que dans les études où une association est observée avec les cancers tous cas ou localisés, mais pas avec les cas avancés (Wallstrom et al., 2007, Chavarro et al., 2007), un éventuel biais de détection évoqué plus haut (détection plus précoce du cancer chez les sujets soucieux de leur santé, consommant le plus de poisson ou de suppléments en AGPI n-3) pourrait expliquer une association positive (Wallstrom et al., 2007), mais pas, au contraire, une association négative (Chavarro et al., 2007), dont la validité se trouve de ce fait accrue.

Conclusion

En résumé, il ressort de l'ensemble des études épidémiologiques que le risque de cancer de la prostate, bien que sensible à l'apport énergétique, n'est pas significativement augmenté par un apport élevé en lipides, si on ajuste sur l'apport en énergie. De même, l'apport en AGS, après ajustement sur l'énergie, est rarement associé à une augmentation du risque, bien que ce dernier soit souvent associé à la consommation de viandes et de produits laitiers, contributeurs à l'apport en lipides et en AGS. Quelques études ont mis en évidence une augmentation du risque par les AG *trans*, mais des facteurs de confusion sont possibles et on ne peut pas conclure sur ce point.

Le risque de cancer de la prostate n'est pas modifié, dans la plupart des cas, par l'apport en acide linoléique. L'augmentation du risque, associée dans certaines études à l'apport en acide α -linoléique, n'est pas confirmée par la plupart des études les plus récentes, notamment des études de cohortes. De ce point de vue, les conclusions ont évolué par rapport au rapport Afssa sur AG et cancers (2003). Enfin, si la plupart des études ne montre pas d'association entre la consommation de poisson ou d'AGPI-LC n-3 et le risque de cancer de la prostate, plusieurs, dont des études de cohortes récentes, mettent en évidence une diminution du risque de cancer de la prostate, et trois montrent une forte diminution de la mortalité par cancer de la prostate. Ces résultats indiquent la possibilité d'un effet bénéfique des AGPI-LC n-3 vis-à-vis de la progression du cancer de la prostate.

d) Cancer du sein

Lipides totaux (Annexe 3, Tableaux 35 & 36)

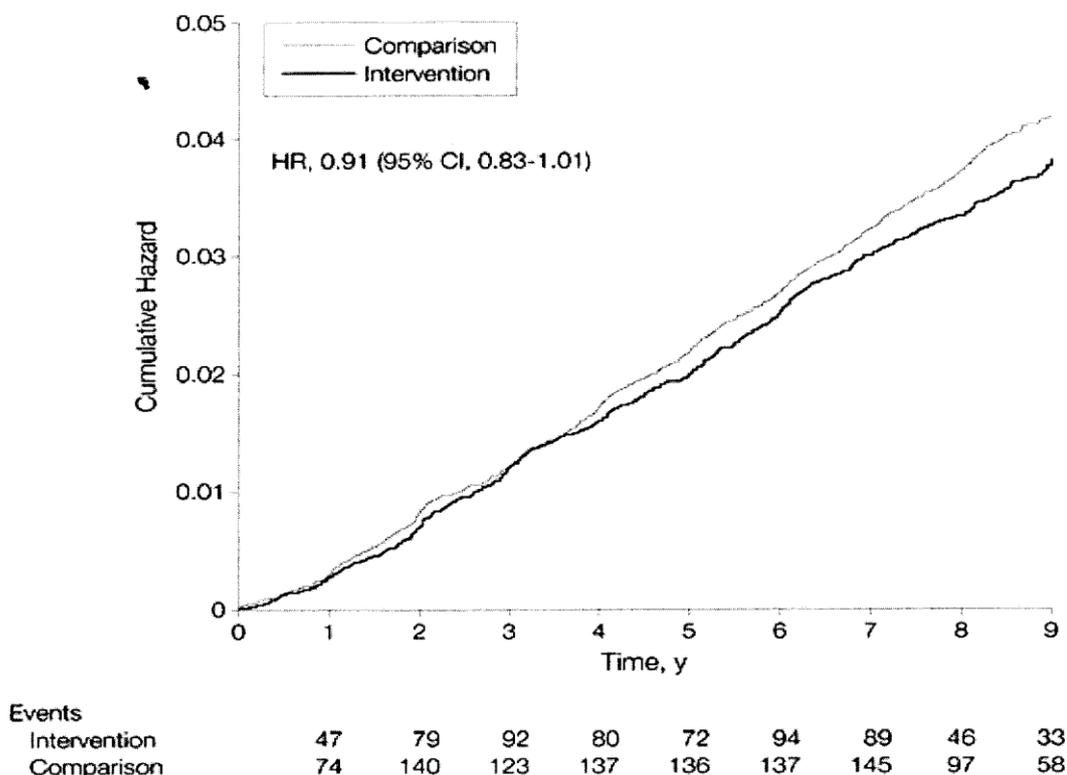
Le risque lié spécifiquement aux apports lipidiques élevés a longtemps été débattu, notamment parce que les résultats des études prospectives étaient moins cohérents que ceux des études cas-témoins, et aussi pour des considérations méthodologiques sur la prise en compte de l'énergie dans les modèles multivariés. Le rapport Afssa de 2003 a conclu à une relation positive entre apports en lipides totaux et cancer du sein, étant donné leur contribution à un apport calorique excessif (Afssa, 2003).

Depuis ce constat, 2 études prospectives ont apporté des résultats contradictoires. Dans le dernier rapport sur la Nurse Health Study (NHS) pour des apports variant de moins de 25 % à plus de 45 % de l'AE, Kim et al., ont estimé le risque relatif de cancer du sein lié à la substitution de 5 % (de l'AE) de glucides par des lipides et ont montré que cette substitution ne modifiait pas le risque de cancer du sein (RR : 0,98, IC 0,95-1,00) (Kim et al., 2006). A contrario, dans la même cohorte, Cho et al., avaient montré un risque augmenté à la limite de la significativité pour des apports lipidiques totaux (comparaison entre le 5^{ème} et le premier quintile : 1,25, IC 0,98-1,59, P = 0,06), avec des apports de 38 % et 24 % de l'AE pour respectivement les 5^è et 1^{er} quintiles (Cho et al., 2003). Dans une cohorte américaine de 188736 femmes ménopausées dont 3501 cas de cancers du sein, on a montré, après un suivi de 4,4 ans un risque relatif de 1,11 (IC 95% IC 1,00 -1,24; test de tendance P = 0,017) pour 40,1% de l'AE dû aux lipides comparés à 20,3 %, devenu 1,32 (IC 95% 1,11-1,58) après correction des erreurs de mesures basée sur l'étude de calibration (Thiebaut et al., 2007).

Une méta-analyse de 22 études cas-témoins réalisée dans le cadre du rapport du WCRF montre un risque relatif estimé augmenté de façon modeste mais significative (OR=1,03 ; IC 1,02-1,04, pour un incrément de 20 g.j⁻¹). Chez les femmes ménopausées, 7 études cas-témoins ont fait aussi l'objet d'une méta-analyse montrant un risque augmenté significatif de 1,11 (IC 1,11-1,16, sans hétérogénéité) (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2007). Depuis, une autre étude cas (1703)-témoin (2045) conduite aux Etats-Unis d'Amérique a aussi montré un risque relatif (entre le 4^{ème} et le 1^{er} quartile) estimé de 1,35 (IC : 1,10-1,65, test de tendance : <0,01). Quand il est stratifié sur l'ethnie, ce risque n'est pas retrouvé chez les Afro-américaines (Wang et al., 2008).

Les résultats de l'étude d'intervention Women's Health Initiative (Prentice et al., 2006), dont la méthode permet de démontrer une relation de cause à effet, apportent un complément de connaissance important. L'étude a été conduite sur une cohorte expérimentale de 19 541 femmes dans le groupe consommant un régime faible en lipides (l'objectif était de réduire la part des lipides à moins de 20 % de l'apport énergétique (AE), et l'apport réel s'est situé entre 25 et 29 % de l'AE), au moins 5 portions de fruits/légumes et 6 portions de produits céréaliers par jour. La cohorte témoin était constituée de 29 294 femmes, dont l'apport en lipides a été de 35 à 37 % de l'AE. La moyenne de la différence entre les 2 groupes après 1 an de suivi a été environ de 10 % en ce qui concerne l'apport d'énergie provenant des lipides, d'une portion de fruits/légumes et de céréales, et de 2 kg en ce qui concerne la perte de poids. Au bout de 6 ans, ces différences tendent à s'atténuer essentiellement pour l'apport en céréales et le poids. Après 8 ans de suivi, on observe une diminution modeste, à la limite de la significativité, du risque de cancer du sein dans le groupe intervention : RR de 0,91; (0,83-1,01) (**Figure 7**). Plusieurs observations incluses dans cette étude confortent ce résultat.

Figure 7. Estimation du risque cumulé (Kaplan-Meier) d'incidence de cancer chez les femmes du groupe expérimental et chez les femmes témoins



1) L'effet a été d'autant plus marqué que les femmes dans le groupe d'intervention présentaient, au départ de l'étude, une consommation élevée de lipides en valeur absolue et en % d'apport énergétique (AE).

2) Il n'y avait aucune variation des concentrations d'estradiol, d'oestrone et de testostérone dans le groupe témoin, alors qu'elles ont diminué dans le groupe d'intervention. Sachant que chez la femme ménopausée en surpoids ou obèse l'aromatase du tissu adipeux est responsable de la synthèse extra-gonadale d'oestrogènes, on peut penser que la perte de poids observée dans le groupe expérimental, a conduit à une diminution de la synthèse d'estradiol et par conséquent à une diminution du risque de cancer du sein, telle qu'observée avec le traitement anti-aromatase.

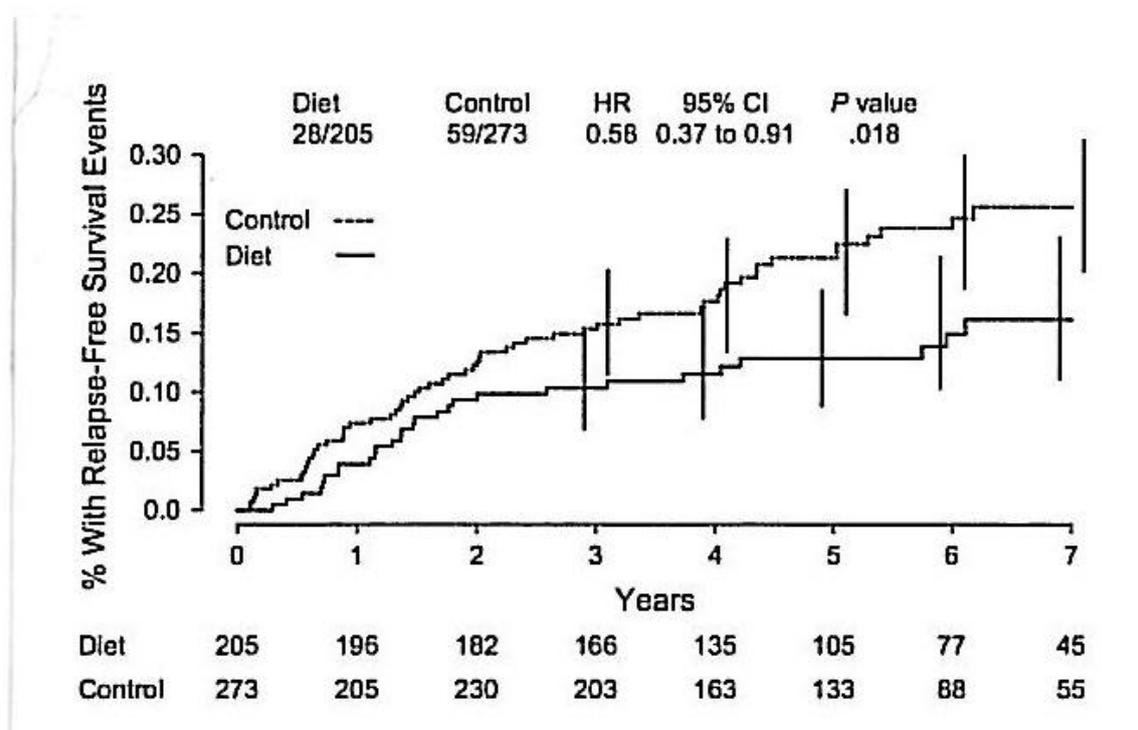
3) Il n'y a aucune variation de la concentration de SHBG dans le groupe témoin alors qu'elle est augmentée dans le groupe expérimental. Sachant que l'on observe dans le syndrome métabolique une diminution de la concentration de SHBG, on peut considérer que la perte de poids observée dans le groupe expérimental, en conséquence de la restriction en lipides, a eu un effet favorable sur le risque de syndrome métabolique, facteur de risque de cancer du sein.

4) Enfin, deux tests d'interaction sont significatifs dans les 17 sous-groupes testés, celui avec l'hypertension (un des critères du syndrome métabolique) et celui avec le compte de leucocytes (possible signe d'inflammation). Ceci suggère que le faible apport de lipides peut interférer avec d'autres facteurs de risque potentiels du cancer du sein, l'insulino-résistance et l'inflammation.

L'apport lipidique influencerait également le risque de récurrence dans le cas de malades présentant un cancer du sein, comme le rapporte l'étude WINS (Chlebowski et al., 2006). Cette étude d'intervention, randomisée pour 60 % de témoins et 40 % de cas, a été réalisée chez 2347 patientes présentant un cancer du sein à un stade précoce. Neuf cent

soixante quinze ont été incluses dans le groupe intervention et 1462 suivaient leur régime habituel (témoins). L'apport en lipides était de 20 % environ de l'AE dans le groupe expérimental, et de 30 % environ dans le groupe témoin à la fin de l'étude (durée médiane 5 ans) tandis que l'apport en lipides était inférieur de 19 g et le poids corporel était inférieur de 3 kg environ (statistiquement significatif) dans le groupe expérimental par rapport au groupe témoin. Le RR de récurrence était de 0,76 (0,60-0,98 ; $P = 0,034$) chez les femmes du groupe expérimental comparées aux femmes témoins, et de 0,58 (0,37-0,91 $P = 0,018$) quand sont considérées les seules femmes présentant une tumeur ER-, mais le test d'interaction est négatif. Si ce résultat était confirmé, il faudrait limiter le mécanisme à un effet éventuel sur d'autres facteurs de croissance que les estrogènes (IGF-1) ou à un effet anti-inflammatoire. Dans une analyse plus récente (3 ans supplémentaires de suivi) non encore publiée (Blackburn et Wang, 2007) la réduction de risque observée dans le groupe expérimental total n'est plus significative (HR 0,82 IC 95% 0,64-1,07), mais est toujours présente pour le groupe de patientes ER et PR -(0,53 IC 95% 0,33-0,81).

Figure 8. Etude WINS (Chlebowski et al., 2006). Courbe de survie sans rechutes (Kaplan-Meier) chez les patientes à tumeur ER-.



Les nombres d'événements/nombres de patientes sont indiqués au dessus du graphique avec le risque relatif et l'intervalle de confiance. Le nombre de patientes à chaque période d'un an de suivi est indiqué sous le graphique.

Une autre étude d'intervention portant sur la survenue de récurrences et/ou la mortalité chez 3088 femmes présentant un cancer du sein primaire a été publiée (Pierce et al., 2007). L'objectif et le protocole étaient différents, puisque l'accent était mis à la fois sur la réduction de l'apport énergétique issu des lipides (15 à 20 % de l'apport énergétique) et sur l'augmentation de la consommation de fruits et légumes et de fibres (30 g). Si l'apport de légumes était supérieur dans le groupe expérimental (1537 femmes) pendant les 6 ans de suivi, l'objectif portant sur les lipides n'était jamais atteint (28,9 % et 32,4 % de l'AE, dans le groupe expérimental et le groupe témoin, respectivement). L'apport calorique était diminué par rapport au point de départ dans les 2 groupes (Exp : 1719 à 1538 ; Témoin : 1717 à

1559), alors même que le poids augmentait (Exp : 73,5 à 74,1 ; Témoin : 73,3 à 73,7). Aucune différence n'a été observée sur les critères de jugement retenus. Mais les chiffres de l'apport calorique et du poids d'une part peuvent expliquer l'absence de différence entre les 2 groupes, et d'autre part, jettent un doute sur la qualité des données nutritionnelles déclarées. Plus qu'un éclairage sur les facteurs nutritionnels impliqués dans le pronostic de cancer du sein, cette étude souligne les difficultés liées aux essais d'intervention utilisant l'approche nutritionnelle.

Au total, un certain nombre d'études, prospectives, cas-témoins et d'intervention va dans le sens d'une augmentation modérée de risque associée à la consommation de lipides. Cet effet pourrait, au moins en partie, être la conséquence d'un déséquilibre énergétique à l'origine d'un surpoids ou d'une obésité. Il existe une plausibilité biologique pour cette association (effet sur le métabolisme hormonal) confirmée par des études expérimentales animales.

AGS et AGMI (Annexe 3, Tableaux 35 & 36)

En ce qui concerne les AGS (**Annexe 3, Tableau 36**), trois études portant sur la multi-cohorte européenne EPIC (Sieri et al., 2008), et ses parties française (Thiebaut et Clavel-Chapelon, 2001) et anglaise (Bingham et al., 2003) ont montré un risque augmenté : RR 1,13 (1,00-1,27), 1,22 (0,91-1,63) et RR 1,22 (1,06-1,40) respectivement, pour l'apport le plus élevé d'AGS (34 g vs 11 g, pour l'étude anglaise et 25 g vs 16 g pour EPIC global). Une autre étude de cohorte américaine récente montre un risque comparable pour le doublement de l'apport en % d'énergie des AGS : 1,13; IC 95% = 1,05 à 1,22 (Thiebaut et al., 2007). Cependant, dans trois études cas-témoins récentes mesurant l'exposition par questionnaire ou par des biomarqueurs (AG sériques) (**Annexe 3, Tableau 35**), un apport élevé d'AGS n'est pas associé au risque de cancer du sein. L'augmentation du risque de cancer du sein avec la consommation d'AGS est cohérente dans les trois études prospectives, même si elle reste modeste.

Un argument indirect conforte les données des études de cohorte : Nagata et collaborateurs (2005) rapportent chez des femmes ménopausées une densité mammaire à la mammographie supérieure de 7 % chez celles ayant un apport en AGS \geq à 15 % de l'apport énergétique par rapport à celles consommant moins de 15 % d'AGS en AE. Une densité mammaire élevée à la mammographie est un marqueur de risque de cancer du sein.

Dans la plupart des études, américaines ou nord-européennes, le risque relatif estimé de cancer du sein associé aux AGMI est comparable à celui des AGS (voir rapport Afssa, 2003), et dans l'étude citée précédemment (Thiebaut et al., 2007) une augmentation de risque a aussi été observée pour le doublement de l'apport en % d'énergie des AGMI : 1,12 ; IC 95% 1,03 -1,21. Dans la récente étude cas-témoins citée plus haut (Wang et al., 2008) c'est l'acide oléique qui apparaît responsable du risque lié à l'apport des graisses totales (**Annexe 3, Tableaux 35 et 36**).

Cependant, dans les études issues des pays méditerranéens, les AGMI apparaissent comme réduisant le risque. Dans ces études, l'analyse par aliments montre que cette relation inverse est directement liée à l'huile d'olive, premier contributeur des AGMI dans les pays méditerranéens (Afssa, 2003). Deux nouvelles études cas-témoins confortent les premiers résultats : dans l'une, portant sur 291 cas et 490 témoins habitant les îles Canaries (Espagne) (Garcia-Segovia et al., 2006) on observe un risque relatif estimé de 0,27 (0,17-0,42) pour une consommation d'huile d'olive \geq à 8,8 g.j⁻¹, comparée à celle \leq 3,2 g.j⁻¹ avec une réduction de risque de 3 % pour chaque gramme quotidien supplémentaire. Dans l'autre étude, réalisée dans le sud de la France (Bessaoud et al., 2008), la réduction de risque atteint 40 % pour une consommation $>$ à 12 g.j⁻¹ (OR : 0,60 IC 0,37-0,96) et l'ajustement sur les AGMI augmente la réduction de risque ($>$ 20,5 g.j⁻¹ vs $<$ 2 g.j⁻¹, OR= 0,29 ; IC 0,18-0,47)

suggérant fortement que ces AG, notamment l'acide oléique, ne seraient pas responsables de la réduction de risque (**Annexe 3, Tableau 35**).

S'agit-il réellement d'un effet spécifique des AGMI ? L'huile d'olive contient de nombreux composés phénoliques, notamment de l'oleuropéine, qui possèdent la capacité de moduler les enzymes de détoxification de phase I (cytochromes) et II (sulfo-, glucuro-conjugaison et N-acétyl-transférases (Gerber, 1997). Elle contient également de l'oléocanthal, un composé présentant des effets anti-inflammatoires (Beauchamp et al., 2005). Il peut s'agir aussi d'un effet de substitution des AGS. Rasmussen et collaborateurs ont montré qu'un repas test présentant un apport élevé d'AGS était suivi d'un pic d'insuline plus élevé qu'un repas test riche en huile d'olive (Rasmussen et al., 1996). Enfin, il peut s'agir d'un effet de confusion lié aux habitudes alimentaires méditerranéennes, sachant que dans la relation alimentation-cancer, la prise en compte de la globalité de l'apport, soit du profil alimentaire apparaît primordiale (Fung et al., 2006, Gerber, 2001).

AGPI n-6 (Annexe 2, Tableaux 34, 35 & 36)

En ce qui concerne les AGPI n-6, contrairement aux AGS et aux AGMI, dont l'effet semble se confondre avec celui des lipides totaux, les résultats des études analysant particulièrement chacun des AGPI amènent à des observations plus spécifiques.

Une dernière étude cas-témoins (Wang et al., 2008) ainsi qu'une étude prospective américaine (Thiebaut et al., 2007) montrent une augmentation de risque associée à l'acide linoléique (**Annexe 3, Tableau 35 et 36**), alors que les études prospectives européennes ne montrent pas d'association ou montrent une diminution de risque de cancer du sein (**Annexe 3, Tableau 36**). Les études basées sur des biomarqueurs ne montrent pas d'effet ou montrent une réduction de risque (**Annexe 3, Tableau 37**). Enfin, une analyse en composantes principales des AG du tissu adipeux mammaire réalisée chez 329 patientes (cancer du sein et maladie bénigne du sein), montre une probabilité d'augmentation de risque de cancer du sein avec la seconde composante principale, associée à l'acide linoléique, et qui explique 18 % de la variabilité interindividuelle (Bougnoux et al., 2006). L'odds ratio est de 1,28 ; IC : 1,11-1,49.

Ainsi, à la différence des résultats cohérents des études sur les modèles animaux (Cohen et al., 1986), les résultats des études portant sur les AGPI n-6, et notamment l'acide linoléique, apparaissent contradictoires et ne permettent pas de conclure.

Pour l'acide arachidonique, les données sont insuffisantes pour permettre une conclusion.

Acide α -linoléique (Tableaux 34, 35 & 36)

Les résultats concernant l'acide α -linoléique (ALA) sont peu nombreux et contradictoires, comme l'a noté le rapport Afssa (2003). Deux études cas-témoins (De Stefani et al., 1998, Franceschi et al., 1996) et 2 études de cohorte (Holmes et al., 1999, Voorrips et al., 2002) ont estimé l'apport en acide α -linoléique à l'aide d'un questionnaire alimentaire et trouvent un risque diminué d'environ 30 % pour 3 d'entre elles, dont 2 de façon significative (Franceschi et al., 1996, Voorrips et al., 2002). Dans ces deux études, l'apport moyen au 5^{ème} quintile était d'environ 1,7 g.j⁻¹ et celui du 1^{er} quintile d'environ 0,6-0,8 g.j⁻¹. La quatrième étude, dans laquelle les apports en ALA étaient très bas (1^{er} quartile < 315 mg et 4^{ème} quartile > 540 mg) montre au contraire un risque plus que triplé dans le quartile d'apport le plus élevé d'ALA (De Stefani et al., 2000). Les résultats apparaissent également contradictoires au regard des 5 études cas-témoins et des 3 études de cohorte basées sur des marqueurs tissulaires : 2 études utilisant du tissu adipeux mammaire (Klein et al., 2000, Maillard et al., 2002) font apparaître une réduction de risque de cancer du sein de 55-60 % pour les teneurs tissulaires élevées tandis que les études utilisant les phospholipides du sérum ou des membranes érythrocytaires ne montrent pas d'association, à l'exception d'une

étude sur les phospholipides sériques qui trouve un risque diminué de 40 % non significatif (Vatten et al., 1993). Les études plus récentes ne permettent pas de trancher (**Annexe 3, Tableaux 35, 36 & 37**).

AGPI n-3 à longue chaîne (Annexe 3, Tableaux 35, 36 & 37)

Les résultats de la majorité des études rapportées dans le rapport Afssa (2003) concernant les AGPI-LC n-3 suggéraient une absence d'effet associé à l'EPA, tandis que le DHA paraissait associé à une diminution du risque de cancer du sein. Mais il y avait très peu d'études utilisant des questionnaires alimentaires, étant donné le peu d'information spécifique sur les AGPI-LC n-3 dans les tables de composition. Il y a davantage d'études sur la relation entre le cancer du sein et la teneur en EPA et DHA mesurée sur différents tissus comme marqueur de l'apport alimentaire. Deux études prospectives (Gago-Dominguez et al., 2003, Wakai et al., 2005) et 4 études cas-témoins (Gerber et al., 2005, Kuriki et al., 2007a, Shannon et al., 2007, Wirfalt et al., 2004) montrent une association inverse entre les teneurs en EPA/DHA et le risque de cancer du sein dans les pays asiatiques (Gago-Dominguez et al., 2003, Kuriki et al., 2007a, Shannon et al., 2007, Wakai et al., 2005) et le sud de la France (Gerber et al., 2005), et une absence d'association en Suède (Wirfalt et al., 2004) (**Annexe 3, Tableaux 35, 36 & 37**). Dans les études de Kuriki et al., (2007) et de Gago-Dominguez et al., (2003), le risque de cancer du sein est réduit de moitié pour les apports supérieurs à 935 mg.j⁻¹ et 890 mg.j⁻¹, respectivement par comparaison aux apports inférieurs à 610 mg.j⁻¹ et 420 mg.j⁻¹, respectivement.

Plus nombreuses (4 prospectives et 17 cas-témoins) ont été les études portant sur la relation entre cancer du sein et consommation de poisson. Malgré cela, le rapport Afssa (2003) n'a pu conclure par absence de consensus (1/3 des études montrait une réduction de risque). Depuis ce rapport, deux études prospectives (Engeset et al., 2006, Stripp et al., 2003) et trois études cas-témoins (Hirose et al., 2003, Kuriki et al., 2007a, Bessaoud et al., 2008) portant sur la relation entre consommation de poissons et cancer du sein ont été publiées (**Annexe 3, Tableaux 35 & 36**). Dans l'étude conduite au Sud de la France et les études asiatiques, une réduction du risque de cancer du sein est associée à une forte consommation de poisson de façon significative (consommation supérieure ou égale à 5 portions par semaine vs inférieure à 3 par mois) (Hirose et al., 2003) ou non significative (Bessaoud et al., 2008, Kuriki et al., 2007a), alors que dans cette dernière étude, l'association était significative en ce qui concerne l'EPA et le DHA (Kuriki et al., 2007a). Au contraire, les deux études prospectives conduites en Europe (Engeset et al., 2006, Stripp et al., 2003) montrent une augmentation de risque associée à une consommation de poisson gras dans l'étude EPIC (Engeset et al., 2006) et à la consommation totale de poisson dans l'étude danoise (Stripp et al., 2003). Ces augmentations de risque évoquent les effets d'une contamination possible par les PCBs (Dorgan et al., 1999, Hoyer et al., 1998).

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent une possible réduction du risque de cancer du sein pour une consommation de poissons et d'EPA/DHA élevée comme dans les 3 études menées dans les pays asiatiques. Plusieurs études soulignent l'importance de l'interaction des différents AG entre eux et avec d'autres nutriments dans l'analyse de la relation entre ces AG et le cancer du sein.

Une interaction entre AGPI et antioxydants a aussi été observée avec la vitamine E dans des études cas-témoins (Gerber et al., 1989, Saintot et al., 2002), puis suggérée dans des études prospectives avec la vitamine E, la vitamine C ou le β -carotène (Verhoeven et al., 1997, Michels et al., 2001). Une étude cas-témoins canadienne montre que la vitamine E et le β -carotène s'opposent au rôle éventuellement protecteur de l'acide arachidonique (Nkondjock et al., 2003a). Ces études ne sont pas assez robustes pour permettre une conclusion claire mais indiquent des voies de recherche.

Rapport n-6/n-3, AGPI n-3 à longue chaîne et antioxydants

Les résultats de deux études cas-témoins avec questionnaire alimentaire (Goodstine et al., 2003, Hermann et al., 2002) et 3 avec biomarqueurs montrent que les AGPI n-3 diminuent le risque de cancer du sein lorsque les AGPI n-6 sont apportés en faible quantité (Bagga et al., 2002, Simonsen et al., 1998), ou les rapports 18:3 n-3/18:2 n-6 ou AGPI-LC n-3 / AGPI n-6 totaux sont élevés (Maillard et al., 2002). Dans une étude prospective chinoise (Gago-Dominguez et al., 2003), les AGPI n-6 augmentent le risque de cancer du sein uniquement lorsque les AGPI-LC n-3 sont apportés en faible quantité (moins de 200 mg.j⁻¹) mais l'étude ne comporte que 26 cas. Dans l'étude japonaise (Kuriki et al., 2007a), alors que les AGPI n-6 dans les érythrocytes considérés seuls sont associés à une diminution de risque de cancer du sein, le rapport n-6/n-3 est directement associé à une augmentation de risque (**Annexe 2, Tableau 36**). Dans la revue de Bougnoux et al, un rapport élevé n-6/n-3 se trouve dans la composante (incluant des apports bas en AGMI) associée à l'augmentation de risque de cancer du sein (Bougnoux et al., 2006).

AG trans

Les données relatives au risque de cancer du sein lié aux AG *trans* sont peu nombreuses et imprécises. En effet, peu de tables de composition alimentaire rapportent la teneur des aliments en ces AG et les méthodes analytiques utilisées dans la plupart des études sur les prélèvements sanguins ou tissulaires ne permettent pas de différencier tous les isomères.

Les deux rapports Afssa, « AG et cancers » (Afssa, 2003) et « Risques et bénéfices pour la santé des AG *trans* apportés par les aliments » (Afssa, 2005) ont rapporté des données concernant les associations des AG *trans* et des CLA avec le cancer du sein. Les résultats de trois études prospectives (Holmes et al., 1999, Voorrips et al., 2002, Aro et al., 2000) et une étude cas-témoins (McCann et al., 2004) utilisant le questionnaire alimentaire comme mesure de l'exposition, et de trois études utilisant les biomarqueurs (Aro et al., 2000, Chajes et al., 2002, Kohlmeier et al., 1997) sont contradictoires. Plus encore que le petit nombre d'études et les résultats contradictoires, l'insuffisance et l'imprécision de la mesure de l'exposition étaient évoquées pour rendre compte de l'absence de conclusion.

Depuis ces rapports, les résultats de la cohorte française d'EPIC-E3N, ont été publiés (Chajes et al., 2008). Cette étude prospective (avec un suivi de 7 ans) utilise le dosage des AG dans les phospholipides sériques de 363 cas et 702 témoins nichés dans la cohorte. Les résultats indiquent une augmentation de risque significative associée au quintile le plus élevé d'acide palmitélaïdique (*trans* 16:1 n-9) (OR : 2,24, IC 1,30-3,86, test de tendance : 0,0016). Les résultats sont non significatifs pour l'acide élaïdique (*trans* 18:1 n-9) (OR : 1,45, IC 0,90-2,33) avec un test de tendance à 0,12. Les corrélations entre les teneurs de ces AG dans les phospholipides sériques et l'apport en viennoiseries et biscuits sont significative mais faible ($r=0,09$; $P = 0,003$) pour l'acide palmitélaïdique (16:1 *trans*) et un peu plus élevée pour l'acide élaïdique ($r= 0,16$; $P = 0,0001$). Malgré la méthode rigoureuse du protocole épidémiologique de cette étude, les résultats ne permettent pas de trancher quant à la relation entre AG *trans* et cancer du sein, étant donné l'absence de significativité du résultat portant sur l'acide élaïdique et la possibilité, évoquée par les auteurs, d'un effet lié au hasard pour l'acide palmitélaïdique en raison du grand nombre de tests réalisés. Une étude américaine (Wang et al., 2008) montre un risque augmenté pour les personnes consommant de l'huile végétale partiellement hydrogénée (**Annexe 3, Tableau 35**).

Conclusion

L'ensemble de ces résultats confirme la conclusion du rapport Afssa de 2003 : l'apport lipidique total, quantitativement, comme composant d'un régime dense en énergie, apparaît associé au risque de cancer du sein. Même si la contribution de l'apport lipidique au risque de cancer du sein est modérée, la relation causale qui les lie peut être qualifiée de probable dans le cadre d'un déséquilibre énergétique. L'effet des AGS et AGMI est similaire à celui des lipides totaux.

L'effet associé aux AGPI reste encore à définir, d'autant que le contexte alimentaire (équilibre des séries n-3 et n-6, apport en antioxydants) peut modifier la relation de chaque AGPI au risque de cancer du sein. Cet effet doit être étudié dans le contexte du profil alimentaire considéré dans sa globalité selon des méthodes mettant en jeu l'ensemble des facteurs (index de qualité alimentaire, analyse en composante principale, etc.). La réduction de risque de cancer du sein associée à la consommation de poisson peut être qualifiée de possible, dans des situations d'apport élevé en AGPI n-3 et de contexte alimentaire favorable à un bon état de santé.

Quand aux AG *trans*, au vu de l'hétérogénéité des données actuelles, il n'est pas possible de conclure. Des études utilisant des tables de composition plus complètes ou des données analytiques permettant une distinction plus précise des AG *trans* sont nécessaires pour clarifier leur relation au cancer du sein.

e) Autres cancers dérivés de tissus hormono-dépendants

Cancer de l'endomètre

L'obésité est un facteur de risque bien établi pour le cancer de l'endomètre dans les populations occidentales. Ce lien a été récemment confirmé dans les populations asiatiques (Xu et al., 2005). Cette association est plus forte avec le tour de taille qu'avec l'IMC : 4,7 (IC 95 % : 3,4-6,4) vs 2,9 (IC 95 % : 2,2-3,9), suggérant un lien avec le syndrome métabolique.

Comme pour le cancer du sein, il est raisonnable de penser que les lipides contribuent à ce risque par leur forte densité énergétique. Une étude portant sur 670 cas incidents de cancer de l'endomètre et 944 témoins a montré un risque augmenté avec l'apport de calories lipidiques (OR = 1,8, IC 95 % 1,3-2,6), les AGS et les AGMI étant les principaux contributeurs de lipides (Littman et al., 2001). Plus récemment, une étude mexicaine de 85 cas incidents et 629 témoins ne montrait pas d'association avec l'apport de lipides (Salazar-Martinez et al., 2005), suggérant l'implication des différentes habitudes alimentaires sur la relation entre le risque de cancer de l'endomètre et les lipides. Une méta-analyse (Bandera et al., 2007) de 9 études cas-témoins et 2 études de cohortes prospectives a montré un OR continu de 1,24 (95 % CI: 1,10- 1,41) pour 10 % de l'AE issu des lipides, et un OR continu de 1,28 (95 % CI: 1,12- 1,47) pour 10 g/1000 kcal d'AGS. Toutefois, trois études cas-témoins récentes (Dalvi et al., 2007, Xu et al., 2007, Lucenteforte et al., 2008) ne montrent pas d'association significative (**Annexe 3, Tableau 38**). Enfin, l'étude d'intervention WHI (Prentice et al., 2007) montre une faible réduction du risque de cancer de l'endomètre, à la limite de la significativité, dans le groupe expérimental (HR = 0,95, 95 % IC = 0,89-1,01; P = 0,10)

En conclusion, les lipides paraissent contribuer de façon probable au risque de cancer de l'endomètre sans que l'on sache si la relation est directe (effet propre des lipides) ou indirecte (contributeur énergétique via la modulation du syndrome métabolique).

Cancer de l'ovaire

Les facteurs de risque nutritionnels ont été assez peu souvent étudiés pour ce cancer, dans lequel les facteurs hormonaux apparaissent prépondérants. Une étude cas-témoins qui a fait référence (Risch et al., 1994) avait montré un risque augmenté pour chaque 10 g.j⁻¹ d'apport d'AGS : OR : 1,20 (1,03-1,40). Mais les études suivantes, notamment prospectives, s'étaient montrées négatives. L'incidence du cancer de l'ovaire étant relativement faible, l'analyse des facteurs de risque réclame de larges effectifs. C'est ainsi que Genkinger et al., (Genkinger et al., 2006) ont regroupé et analysé conjointement les cohortes de 12 études prospectives totalisant 2132 cas de cancer de l'ovaire pour 523 217 femmes. Les lipides totaux n'étaient pas associés au risque de cancer de l'ovaire. Parmi les AG, seuls les AGS ont montré une augmentation du risque, non linéaire, RR = 1,29, (1,01-1,66) pour la consommation du décile le plus élevé comparé au plus faible.

Plus récemment encore, l'analyse de l'essai contrôlé de la WHI a publié des résultats qui vont dans le même sens (Prentice et al., 2007). Le risque de cancer de l'ovaire sur l'ensemble de la période de suivi ne montre pas de différence entre les deux groupes de l'intervention. Mais de façon comparable à ce que l'on a observé pour le cancer du sein, le risque de cancer de l'ovaire est similaire dans les 2 groupes pendant les premiers 4 ans, mais pour les 4 années suivantes, le RR est significativement diminué : 0,60 (0,38 – 0,96).

Il existe, comme pour le cancer du sein, une plausibilité biologique à l'association entre les lipides et le risque de cancer de l'ovaire. Une hypothèse mécanistique faisant intervenir le métabolisme hormonal est également proposée. Les

résultats suggèrent une augmentation du risque de cancer de l'ovaire avec un apport élevé d'AGS, mais l'évidence reste limitée.

f) Autres cancers

Beaucoup moins d'études ont été réalisées sur les autres cancers, qui sont, à l'exception du cancer du poumon, beaucoup moins fréquents dans la population que les cancers du sein, du colorectum et de la prostate.

L'augmentation du risque de cancer du poumon avec des apports élevés en lipides et en AGS, constatée dans des études cas-témoins anciennes, n'est pas confirmée dans la plupart des études de cohortes, si l'apport énergétique est pris en compte (Smith-Warner et al., 2002). Dans deux études de cohortes récentes, on ne constate pas d'association du risque de cancer du pancréas avec les apports en lipides totaux, en AGS, AGMI, AGPI, ni avec les apports en acides oléique, linoléique et α -linoléique (Michaud et al., 2003, Nothlings et al., 2005).

Des études cas-témoins ont mis en évidence une association inverse entre la consommation de poisson, d'huile de foie de poisson ou d'AGPI-LC n-3 et la fréquence de cancers de divers sites : poumon (Darby et al., 2001, Takezaki et al., 2001), estomac (Fernandez et al., 1999, Ito et al., 2003), pharynx, œsophage (Fernandez et al., 1999, Tavani et al., 2003), alors que d'autres ne montrent pas d'association. Une étude cas-témoins récente montre une association entre une teneur élevée des érythrocytes en AGPI-LC n-3 et un moindre risque de cancer gastrique (Kuriki et al., 2007b). Une étude de cohorte trouve un moindre risque de cancer du poumon chez les consommateurs d'huile de foie de morue (OR 0,5 [0,3-1,0]) (Veierod et al., 1997). Quelques rares études de cohortes montrent une association inverse entre la consommation de poisson et les risques de cancer du poumon (OR 0,50 [0,31-0,84] chez les hommes et 0,48 [0,24-0,94] chez les femmes) (Takezaki et al., 2003) et du rein (chez les femmes, OR 0,26 [0,10-0,67]) (Wolk et al., 2006), mais pas avec les risques de cancers du pancréas (Stolzenberg-Solomon et al., 2002), ou de la vessie (Holick et al., 2006).

Au total, la possibilité d'un effet protecteur de la consommation de poisson ou d'AGPI-LC n-3, évoquée pour les cancers du sein, du colorectum et de la prostate, existe pour des cancers d'autres sites : poumon et estomac, notamment. Elle n'est encore étayée que par peu d'études, et très peu d'études de cohortes.

5.3.3. Lipides, AG et cancers : conclusions

Cette conclusion n'a pas pour but de faire une synthèse d'ensemble de tous les aspects des travaux expérimentaux et épidémiologiques sur AG et cancer. Elle vise seulement à extraire des chapitres qui précèdent les principaux points susceptibles d'influer de façon significative sur la définition d'apports recommandés en lipides et en AG pour la population, en les classant par items d'intérêts (lipides totaux, AGS, AGMI, AG *trans* et isomères conjugués de l'acide linoléique, acide linoléique, acide α -linoléique, AGPI-LC n-3).

Lipides totaux

Chez l'animal, la promotion des tumeurs est généralement favorisée par la consommation d'énergie. La teneur en lipides du régime, indépendamment de l'énergie, favorise la croissance des carcinomes expérimentaux mammaire et colique, mais pas prostatique. Le risque de cancers chez l'homme est augmenté par une consommation énergétique élevée, notamment les cancers du côlon/rectum et du sein chez la femme ménopausée. Dans les études épidémiologiques d'observation, une augmentation très modérée du risque de cancer du sein avec la teneur en lipides du régime est constatée, après ajustement sur l'énergie. La tendance à l'augmentation du risque avec la teneur en lipides du régime est parfois observée pour certains autres cancers (endomètre), mais pratiquement jamais avec le cancer colorectal ou le cancer de la prostate.

Les risques de cancers humains ne sont donc que peu liés à la teneur en lipides du régime. Une recommandation pour éviter la consommation de lipides en trop grande quantité peut néanmoins avoir un effet favorable sur le risque de cancers, notamment chez la femme, si elle contribue à éviter les déséquilibres positifs de la balance énergétique. Dans ce cadre, un apport de 35-40 % de l'apport énergétique sous forme de lipides semble raisonnable.

AGS

Dans certains modèles expérimentaux (tumeurs mammaire ou colique), l'apport en AG saturés favorise la croissance tumorale. Dans les études épidémiologiques, une augmentation modérée du risque de cancer avec les apports élevés en AG saturés n'est observée de façon reproductible que pour le cancer du sein chez la femme ménopausée. Il est possible que cet effet soit en partie confondu avec celui des lipides totaux.

AGMI

Dans les modèles expérimentaux, les AGMI n'exercent pas, en général, d'effet promoteur. Dans la plupart des études épidémiologiques d'observation, l'apport en ces AG (constitués d'acide oléique pour plus de 95 %) n'est pas associé aux risques de cancers de la prostate et du côlon/rectum. Les études épidémiologiques sur le cancer du sein donnent des résultats divergents, les études montrant une diminution de risque étant réalisées dans des conditions où l'effet de l'acide oléique peut être confondu avec celui d'autres composants alimentaires ou d'habitudes alimentaires favorables. Au total, il n'y a pas de données suffisantes pour suggérer une influence significative et spécifique de l'apport en AGMI (ou en acide oléique) sur le risque de cancers.

AG *trans* et isomères conjugués de l'acide linoléique (CLA)

Les études épidémiologiques d'observation n'apportent pas de résultats concordants en ce qui concerne l'association des risques de cancers du sein, du côlon/rectum et de la prostate avec les apports en AG *trans* totaux, en 18:1 *trans*, en 18:2 *trans* (isomères non conjugués) : certaines études montrent un risque augmenté avec les apports ou les teneurs sanguines élevés, d'autres ne trouvent pas d'association. Les résultats les plus suggestifs concernent le cancer de la prostate. Il n'y a pas de données suffisantes pour distinguer les effets éventuels des différents isomères du 18:1 *trans* ou du 18:2 *trans*.

L'acide ruménique (18:2-9 *cis*, 11 *trans*) inhibe de façon reproductible la tumorigénèse mammaire expérimentale lors d'apports élevés. Il en est de même de l'acide vaccénique (18:1-11 *trans*), le précurseur monoinsaturé de l'acide ruménique, alors que d'autres AG *trans* n'ont pas d'effet. Chez l'homme, les apports alimentaires en acide ruménique sont très inférieurs aux apports requis chez l'animal pour qu'apparaisse un effet protecteur, et les quelques études d'observation sur le cancer du sein ne montrent pas d'association avec les apports ou les teneurs sanguines élevées en acide ruménique.

Acide linoléique

Des régimes riches en acide linoléique stimulent la croissance tumorale dans les modèles expérimentaux de cancers, notamment les carcinomes mammaires, du côlon et de la prostate, à travers des mécanismes assez largement connus (par exemple, les eicosanoïdes métabolites de l'acide arachidonique favorisent la progression et la dissémination métastatique des tumeurs). En revanche, les études épidémiologiques d'observation, qu'elles soient basées sur des questionnaires alimentaires ou sur des biomarqueurs sanguins, ne mettent pas en évidence d'association reproductible entre l'apport en acide linoléique ou sa teneur dans le sang et les risques de cancers humains. Seule une étude cas-témoins fondée sur la teneur en acide linoléique du tissu adipeux montre une association positive entre la teneur en acide linoléique et le risque de cancer du sein.

Acide α -linoléique et AGPI n-3 à longue chaîne

Dans la plupart des modèles expérimentaux (tumeurs mammaires, coliques ou prostatiques), des régimes riches en acide α -linoléique ou en AGPI n-3 à longue chaîne ralentissent la croissance tumorale, par des mécanismes dont certains sont bien identifiés (ils s'opposent à la biosynthèse et aux effets des eicosanoïdes dérivés de l'acide arachidonique, et augmentent l'apoptose des cellules tumorales). Dans les études épidémiologiques d'observation, il n'apparaît pas d'association reproductible des risques de cancers avec les apports ou les teneurs sanguines en acide α -linoléique. Une augmentation du risque de cancer de la prostate avec l'acide α -linoléique, constatée dans certaines études, n'est pas confirmée par les études les plus récentes. Au total, il n'y a pas de données suffisantes et concordantes pour établir un lien entre la consommation d'acide α -linoléique et le risque de cancer prostatique. La plupart des études épidémiologiques ne montre pas d'association significative entre la consommation de poisson ou d'AGPI n-3 à longue chaîne et les risques de cancers. Cependant, des études de cohortes récentes suggèrent que ces AG, à des niveaux accessibles par l'alimentation, pourraient contribuer à diminuer le risque de certains cancers, notamment de cancer colorectal et des phases tardives du cancer de la prostate.

5.3.4. Références

- Abraham, S., Faulkin, L. J. & Mitchell, D. J. (1991) Attenuation of mammary duct development by menhaden oil in BALB/c mice. *Proc Soc Exp Biol Med*, 196, 222-9.
- Adams, K. F., Leitzmann, M. F., Albanes, D., Kipnis, V., Mouw, T., Hollenbeck, A. & Schatzkin, A. (2007) Body mass and colorectal cancer risk in the NIH-AARP cohort. *Am J Epidemiol*, 166, 36-45.
- Afssa (2003) Rapport "AG alimentaires et cancers : état des connaissances et perspectives". Saisine n° 2002-SA-0332. <http://www.afssa.fr>.
- Afssa (2005) Rapport: "Risques et bénéfices pour la santé des AG trans apportés par les aliments. Recommandations".
- Allen, N. E., Sauvaget, C., Roddam, A. W., Appleby, P., Nagano, J., Suzuki, G., Key, T. J. & Koyama, K. (2004) A prospective study of diet and prostate cancer in Japanese men. *Cancer Causes Control*, 15, 911-20.
- Allen, N. E., Key, T. J., Appleby, P. N., Travis, R. C., Roddam, A. W., Tjonneland, A., Johnsen, N. F., Overvad, K., Linseisen, J., Rohrmann, S., Boeing, H., Pischon, T., Bueno-De-Mesquita, H. B., Kiemeneij, L., Tagliabue, G., Palli, D., Vineis, P., Tumino, R., Trichopoulou, A., Kassapa, C., Trichopoulos, D., Ardanaz, E., Larranaga, N., Tormo, M. J., Gonzalez, C. A., Quiros, J. R., Sanchez, M. J., Bingham, S., Khaw, K. T., Manjer, J., Berglund, G., Stattin, P., Hallmans, G., Slimani, N., Ferrari, P., Rinaldi, S. & Riboli, E. (2008) Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer*, 98, 1574-81.
- Amin, M., Jeyaganth, S., Fahmy, N., Begin, L. R., Aronson, S., Jacobson, S., Tanguay, S., Kassouf, W. & Aprikian, A. (2008) Dietary habits and prostate cancer detection: a case-control study. *Can Urol Assoc J*, 2, 510-5.
- Andersson, S. O., Wolk, A., Bergstrom, R., Giovannucci, E., Lindgren, C., Baron, J. & Adami, H. O. (1996) Energy, nutrient intake and prostate cancer risk: a population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer*, 68, 716-22.
- Anti, M., Marra, G., Armelao, F., Bartoli, G. M., Ficarelli, R., Percesepe, A., De, V. I., Maria, G., Sofo, L. & Rapaccini, G. L. (1992) Effect of omega-3 fatty acids on rectal mucosal cell proliferation in subjects at risk for colon cancer. *Gastroenterology*, 103, 883-91.
- Anti, M., Armelao, F., Marra, G., Percesepe, A., Bartoli, G. M., Palozza, P., Parrella, P., Canetta, C., Gentiloni, N. & De, V. I. (1994) Effects of different doses of fish oil on rectal cell proliferation in patients with sporadic colonic adenomas. *Gastroenterology*, 107, 1709-18.
- Appel, M. J., Van Garderen-Hoetmer, A. & Woutersen, R. A. (1994) Effects of dietary linoleic acid on pancreatic carcinogenesis in rats and hamsters. *Cancer Res*, 54, 2113-20.
- Aro, A., Mannisto, S., Salminen, I., Ovaskainen, M. L., Kataja, V. & Uusitupa, M. (2000) Inverse association between dietary and serum conjugated linoleic acid and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Nutr Cancer*, 38, 151-7.
- Astorg, P. (2004) Dietary N-6 et N-3 polyunsaturated fatty acids and prostate cancer risk: a review of epidemiological et experimental evidence. *Cancer Causes Control*, 15, 367-86.
- Astorg, P., Bertrais, S., Laporte, F., Arnault, N., Estaquio, C., Galan, P., Favier, A. & Hercberg, S. (2007) Plasma n-6 et n-3 polyunsaturated fatty acids as biomarkers of their dietary intakes: a cross-sectional study within a cohort of middle-aged French men and women. *Eur J Clin Nutr*, 62, 1155-61.
- Augustsson, K., Michaud, D. S., Rimm, E. B., Leitzmann, M. F., Stampfer, M. J., Willett, W. C. & Giovannucci, E. (2003) A prospective study of intake of fish and marine fatty acids and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 12, 64-7.
- Bagga, D., Anders, K. H., Wang, H. J. & Glaspy, J. A. (2002) Long-chain n-3-to-n-6 polyunsaturated fatty acid ratios in breast adipose tissue from women with and without breast cancer. *Nutr Cancer*, 42, 180-5.
- Bairati, I., Meyer, F., Fradet, Y. & Moore, L. (1998) Dietary fat and advanced prostate cancer. *J Urol*, 159, 1271-5.
- Bakker, N., Van't Veer, P. & Zock, P. L. (1997) Adipose fatty acids and cancers of the breast, prostate and colon: an ecological study. EURAMIC Study Group. *Int J Cancer*, 72, 587-91.
- Bandera, E. V., Kushi, L. H., Moore, D. F., Gifkins, D. M. & McCullough, M. L. (2007) Dietary lipids and endometrial cancer: the current epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control*, 18, 687-703.

- Banni, S., Angioni, E., Murru, E., Carta, G., Melis, M. P., Bauman, D., Dong, Y. & Ip, C. (2001) Vaccenic acid feeding increases tissue levels of conjugated linoleic acid and suppresses development of premalignant lesions in rat mammary gland. *Nutr Cancer*, 41, 91-7.
- Bartoli, R., Fernandez-Baneres, F., Navarro, E., Castella, E., Mane, J., Alvarez, M., Pastor, C., Cabre, E. & Gassull, M. A. (2000) Effect of olive oil on early and late events of colon carcinogenesis in rats: modulation of arachidonic acid metabolism and local prostaglandin E(2) synthesis. *Gut*, 46, 191-9.
- Bartram, H. P., Gostner, A., Scheppach, W., Reddy, B. S., Rao, C. V., Dusel, G., Richter, F., Richter, A. & Kasper, H. (1993) Effects of fish oil on rectal cell proliferation, mucosal fatty acids, and prostaglandin E2 release in healthy subjects. *Gastroenterology*, 105, 1317-22.
- Bartsch, H., Nair, J. & Owen, R. W. (1999) Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers. *Carcinogenesis*, 20, 2209-18.
- Beauchamp, G. K., Keast, R. S., Morel, D., Lin, J., Pika, J., Han, Q., Lee, C. H., Smith, A. B. & Breslin, P. A. (2005) Phytochemistry: ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature*, 437, 45-6.
- Begin, M. E., Ells, G. & Horrobin, D. F. (1988) Polyunsaturated fatty acid-induced cytotoxicity against tumor cells and its relationship to lipid peroxidation. *J Natl Cancer Inst*, 80, 188-94.
- Belot, A., Grosclaude, P., Bossard, N., Jouglu, E., Benhamou, E., Delafosse, P., Guizard, A. V., Molinie, F., Danzon, A., Bara, S., Bouvier, A. M., Tretarre, B., Binder-Foucard, F., Colonna, M., Daubisse, L., Hedelin, G., Launoy, G., Le Stang, N., Maynadie, M., Monnerieu, A., Troussard, X., Faivre, J., Collignon, A., Janoray, I., Arveux, P., Buemi, A., Raverdy, N., Schwartz, C., Bovet, M., Cherie-Challine, L., Esteve, J., Remontet, L. & Velten, M. (2008) Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 56, 159-75.
- Belury, M. A., Nickel, K. P., Bird, C. E. & Wu, Y. (1996) Dietary conjugated linoleic acid modulation of phorbol ester skin tumor promotion. *Nutr Cancer*, 26, 149-57.
- Beresford, S. A., Johnson, K. C., Ritenbaugh, C., Lasser, N. L., Snetselaar, L. G., Black, H. R., Anderson, G. L., Assaf, A. R., Bassford, T., Bowen, D., Brunner, R. L., Brzyski, R. G., Caan, B., Chlebowski, R. T., Gass, M., Harrigan, R. C., Hays, J., Heber, D., Heiss, G., Hendrix, S. L., Howard, B. V., Hsia, J., Hubbell, F. A., Jackson, R. D., Kotchen, J. M., Kuller, L. H., Lacroix, A. Z., Lane, D. S., Langer, R. D., Lewis, C. E., Manson, J. E., Margolis, K. L., Mossavar-Rahmani, Y., Ockene, J. K., Parker, L. M., Perri, M. G., Phillips, L., Prentice, R. L., Robbins, J., Rossouw, J. E., Sarto, G. E., Stefanick, M. L., Van Horn, L., Vitamins, M. Z., Wactawski-Wende, J., Wallace, R. B. & Whitlock, E. (2006) Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*, 295, 643-54.
- Berquin, I. M., Min, Y., Wu, R., Wu, J., Perry, D., Cline, J. M., Thomas, M. J., Thornburg, T., Kulik, G., Smith, A., Edwards, I. J., D'agostino, R., Zhang, H., Wu, H., Kang, J. X. & Chen, Y. Q. (2007) Modulation of prostate cancer genetic risk by omega-3 and omega-6 fatty acids. *J Clin Invest*, 117, 1866-75.
- Bessaoud, F., Daures, J. P. & Gerber, M. (2008) Dietary factors and breast cancer risk: a case control study among a population in Southern France. *Nutr Cancer*, 60, 177-87.
- Bianchini, F., Kaaks, R. & Vainio, H. (2002) Overweight, obesity, and cancer risk. *Lancet Oncol*, 3, 565-74.
- Bidoli, E., Talamini, R., Bosetti, C., Negri, E., Maruzzi, D., Montella, M., Franceschi, S. & La Vecchia, C. (2005) Macronutrients, fatty acids, cholesterol and prostate cancer risk. *Ann Oncol*, 16, 152-7.
- Bingham, S. A., Luben, R., Welch, A., Wareham, N., Khaw, K. T. & Day, N. (2003) Are imprecise methods obscuring a relation between fat and breast cancer? *Lancet*, 362, 212-4.
- Blackburn, G. L. & Wang, K. A. (2007) Dietary fat reduction and breast cancer outcome: results from the Women's Intervention Nutrition Study (WINS). *Am J Clin Nutr*, 86, s878-81.
- Bommareddy, A., Arasada, B. L., Mathees, D. P. & Dwivedi, C. (2006) Chemopreventive effects of dietary flaxseed on colon tumor development. *Nutr Cancer*, 54, 216-22.
- Bostick, R. M., Potter, J. D., Kushi, L. H., Sellers, T. A., Steinmetz, K. A., McKenzie, D. R., Gapstur, S. M. & Folsom, A. R. (1994) Sugar, meat, and fat intake, and non-dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women (United States). *Cancer Causes Control*, 5, 38-52.
- Boudreau, M. D., Sohn, K. H., Rhee, S. H., Lee, S. W., Hunt, J. D. & Hwang, D. H. (2001) Suppression of tumor cell growth both in nude mice and in culture by n-3 polyunsaturated fatty acids: mediation through cyclooxygenase-independent pathways. *Cancer Res*, 61, 1386-91.

- Bougnoux, P. & Chajès, V. (2003) A-linolenic acid et Cancer. In: Thompson, L & Cunnane, S. (Eds.) *Flaxseed in human nutrition, 2nd Ed.* AOCS Press.
- Bougnoux, P., Corpet, D. E. & Gerber, M. (1996) AG alimentaires et cancérogenèse. In : Riboli, E., Decloître, F. & Collet-Ribbing, C. (Eds.) *Alimentation et cancer, évaluation des données scientifiques.* Lavoisier TEC & DOC.
- Bougnoux, P., Giraudeau, B. & Couet, C. (2006) Diet, cancer, and the lipidome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15, 416-21.
- Boutron-Ruault, M. C., Senesse, P., Faivre, J., Chatelain, N., Belghiti, C. & Meance, S. (1999) Foods as risk factors for colorectal cancer: a case-control study in Burgundy (France). *Eur J Cancer Prev*, 8, 229-35.
- Broitman, S. A. & Cannizzo, F., Jr. (1992) A model system for studying nutritional interventions on colon tumor growth: effects of marine oil. *Adv Exp Med Biol*, 322, 103-18.
- Butler, L. M., Wang, R., Koh, W. P., Stern, M. C., Yuan, J. M. & Yu, M. C. (2008) Marine n-3 and saturated fatty acids in relation to risk of colorectal cancer in Singapore Chinese: a prospective study. *Int J Cancer*, 124, 678-86.
- Calder, P. C., Davis, J., Yaqoob, P., Pala, H., Thies, F. & Newsholme, E. A. (1998) Dietary fish oil suppresses human colon tumour growth in athymic mice. *Clin Sci (Lond)*, 94, 303-11.
- Cannizzo, F., Jr. & Broitman, S. A. (1989) Postpromotional effects of dietary marine or safflower oils on large bowel or pulmonary implants of CT-26 in mice. *Cancer Res*, 49, 4289-94.
- Cave, W. T., Jr. (1991) Dietary n-3 (omega-3) polyunsaturated fatty acid effects on animal tumorigenesis. *FASEB J*, 5, 2160-6.
- Cave, W. T., Jr. (1997) Omega-3 polyunsaturated fatty acids in rodent models of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 46, 239-46.
- Cesano, A., Visonneau, S., Scimeca, J. A., Kritchevsky, D. & Santoli, D. (1998) Opposite effects of linoleic acid and conjugated linoleic acid on human prostatic cancer in SCID mice. *Anticancer Res*, 18, 1429-34.
- Chajès, V., Lavillonniere, F., Ferrari, P., Jourdan, M. L., Pinault, M., Maillard, V., Sebedio, J. L. & Bougnoux, P. (2002) Conjugated linoleic acid content in breast adipose tissue is not associated with the relative risk of breast cancer in a population of French patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 11, 672-3.
- Chajès, V., Lavillonniere, F., Maillard, V., Giraudeau, B., Jourdan, M. L., Sebedio, J. L. & Bougnoux, P. (2003) Conjugated linoleic acid content in breast adipose tissue of breast cancer patients and the risk of metastasis. *Nutr Cancer*, 45, 17-23.
- Chajès, V., Thiebaut, A. C., Rotival, M., Gauthier, E., Maillard, V., Boutron-Ruault, M. C., Joulin, V., Lenoir, G. M. & Clavel-Chapelon, F. (2008) Association between serum trans-monounsaturated fatty acids and breast cancer risk in the E3N-EPIC Study. *Am J Epidemiol*, 167, 1312-20.
- Chan, J. M., Holick, C. N., Leitzmann, M. F., Rimm, E. B., Willett, W. C., Stampfer, M. J. & Giovannucci, E. L. (2006) Diet after diagnosis and the risk of prostate cancer progression, recurrence, and death (United States). *Cancer Causes Control*, 17, 199-208.
- Chang, W. L., Chapkin, R. S. & Lupton, J. R. (1998) Fish oil blocks azoxymethane-induced rat colon tumorigenesis by increasing cell differentiation and apoptosis rather than decreasing cell proliferation. *J Nutr*, 128, 491-7.
- Chavarro, J. E., Stampfer, M. J., Li, H., Campos, H., Kurth, T. & Ma, J. (2007) A Prospective study of polyunsaturated fatty acid levels in blood and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16, 1364-70.
- Chavarro, J. E., Stampfer, M. J., Campos, H., Kurth, T., Willett, W. C. & Ma, J. (2008a) A prospective study of trans-fatty acid levels in blood and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17, 95-101.
- Chavarro, J. E., Stampfer, M. J., Hall, M. N., Sesso, H. D. & Ma, J. (2008b) A 22-y prospective study of fish intake in relation to prostate cancer incidence and mortality. *Am J Clin Nutr*, 88, 1297-303.
- Chen, Y. C., Chiang, C. I., Lin, R. S., Pu, Y. S., Lai, M. K. & Sung, F. C. (2005) Diet, vegetarian food and prostate carcinoma among men in Taiwan. *Br J Cancer*, 93, 1057-61.
- Cheng, J., Ogawa, K., Kuriki, K., Yokoyama, Y., Kamiya, T., Seno, K., Okuyama, H., Wang, J., Luo, C., Fujii, T., Ichikawa, H., Shirai, T. & Tokudome, S. (2003a) Increased intake of n-3 polyunsaturated fatty acids elevates the level of apoptosis in the normal sigmoid colon of patients polypectomized for adenomas/tumors. *Cancer Lett*, 193, 17-24.
- Cheng, J. L., Futakuchi, M., Ogawa, K., Iwata, T., Kasai, M., Tokudome, S., Hirose, M. & Shirai, T. (2003b) Dose response study of conjugated fatty acid derived from safflower oil on mammary

- and colon carcinogenesis pretreated with 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) et 1,2-dimethylhydrazine (DMH) in female Sprague-Dawley rats. *Cancer Lett*, 196, 161-8.
- Chin, S. F., Storkson, J. M., Liu, W., Albright, K. J. & Pariza, M. W. (1994) Conjugated linoleic acid (9,11- and 10,12-octadecadienoic acid) is produced in conventional but not germ-free rats fed linoleic acid. *J Nutr*, 124, 694-701.
- Chiu, B. C., Ji, B. T., Dai, Q., Gridley, G., McLaughlin, J. K., Gao, Y. T., Fraumeni, J. F., Jr. & Chow, W. H. (2003) Dietary factors and risk of colon cancer in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 12, 201-8
- Chlebowski, R. T., Blackburn, G. L., Thomson, C. A., Nixon, D. W., Shapiro, A., Hoy, M. K., Goodman, M. T., Giuliano, A. E., Karanja, N., McAndrew, P., Hudis, C., Butler, J., Merkel, D., Kristal, A., Caan, B., Michaelson, R., Vinciguerra, V., Del Prete, S., Winkler, M., Hall, R., Simon, M., Winters, B. L. & Elashoff, R. M. (2006) Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst*, 98, 1767-76.
- Cho, E., Smith-Warner, S. A., Spiegelman, D., Beeson, W. L., Van Den Brandt, P. A., Colditz, G. A., Folsom, A. R., Fraser, G. E., Freudenheim, J. L., Giovannucci, E., Goldbohm, R. A., Graham, S., Miller, A. B., Pietinen, P., Potter, J. D., Rohan, T. E., Terry, P., Toniolo, P., Virtanen, M. J., Willett, W. C., Wolk, A., Wu, K., Yaun, S. S., Zeleniuch-Jacquotte, A. & Hunter, D. J. (2004) Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst*, 96, 1015-22.
- Cho, E., Spiegelman, D., Hunter, D. J., Chen, W. Y., Stampfer, M. J., Colditz, G. A. & Willett, W. C. (2003) Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 95, 1079-85.
- Chyou, P. H., Nomura, A. M. & Stemmermann, G. N. (1996a) A prospective study of colon and rectal cancer among Hawaii Japanese men. *Ann Epidemiol*, 6, 276-82.
- Clinton, S. K., Mulloy, A. L., Li, S. P., Mangian, H. J. & Visek, W. J. (1997) Dietary fat and protein intake differ in modulation of prostate tumor growth, prolactin secretion and metabolism, and prostate gland prolactin binding capacity in rats. *J Nutr*, 127, 225-37.
- Clinton, S. K., Palmer, S. S., Spriggs, C. E. & Visek, W. J. (1988) Growth of Dunning transplantable prostate adenocarcinomas in rats fed diets with various fat contents. *J Nutr*, 118, 908-14.
- Cohen, L. A., Chen-Backlund, J. Y., Sepkovic, D. W. & Sugie, S. (1993) Effect of varying proportions of dietary menhaden and corn oil on experimental rat mammary tumor promotion. *Lipids*, 28, 449-56.
- Cohen, L. A., Thompson, D. O., Maeura, Y., Choi, K., Blank, M. E. & Rose, D. P. (1986) Dietary fat and mammary cancer. I. Promoting effects of different dietary fats on N-nitrosomethylurea-induced rat mammary tumorigenesis. *J Natl Cancer Inst*, 77, 33-42.
- Cohen, L. A., Zhao, Z., Pittman, B. & Scimeca, J. (2003) Effect of soy protein isolate and conjugated linoleic acid on the growth of Dunning R-3327-AT-1 rat prostate tumors. *Prostate*, 54, 169-80.
- Coleman, L. J., Landstrom, E. K., Royle, P. J., Bird, A. R. & Mcintosh, G. H. (2002) A diet containing α -cellulose et fish oil reduces aberrant crypt foci formation and modulates other possible markers for colon cancer risk in azoxymethane-treated rats. *J Nutr*, 132, 2312-8.
- Connolly, J. M., Coleman, M. & Rose, D. P. (1997) Effects of dietary fatty acids on DU145 human prostate cancer cell growth in athymic nude mice. *Nutr Cancer*, 29, 114-9.
- Corl, B. A., Barbano, D. M., Bauman, D. E. & Ip, C. (2003) cis-9, trans-11 CLA derived endogenously from trans-11 18:1 reduces cancer risk in rats. *J Nutr*, 133, 2893-900.
- Corpet, D. E. (1996) Introduction aux modèles utilisés en expérimentation animale. In : RIBOLI, E., Decloître, F. & Collet-Ribbing, C. (Eds.) *Alimentation et cancer, évaluation des données scientifiques*. Lavoisier TEC & DOC.
- Courtney, E. D., Matthews, S., Finlayson, C., Di Pierro, D., Belluzzi, A., Roda, E., Kang, J. Y. & Leicester, R. J. (2007) Eicosapentaenoic acid (EPA) reduces crypt cell proliferation and increases apoptosis in normal colonic mucosa in subjects with a history of colorectal adenomas. *Int J Colorectal Dis*.
- Craig-Schmidt, M., White, M. T., Teer, P., Johnson, J. & Lane, H. W. (1993) Menhaden, coconut, and corn oils and mammary tumor incidence in BALB/c virgin female mice treated with DMBA. *Nutr Cancer*, 20, 99-106.
- Crowe, F. L., Allen, N. E., Appleby, P. N., Overvad, K., Aardestrup, I. V., Johnsen, N. F., Tjønneland, A., Linseisen, J., Kaaks, R., Boeing, H., Kroger, J., Trichopoulou, A., Zavitsanou, A., Trichopoulos, D., Sacerdote, C., Palli, D., Tumino, R., Agnoli, C., Kiemenev, L. A., Bueno-De-Mesquita, H. B., Chirlaque, M. D., Ardanaz, E., Larranaga, N., Quiros, J. R., Sanchez, M. J., Gonzalez, C. A., Stattin, P., Hallmans, G., Bingham, S., Khaw, K. T., Rinaldi, S., Slimani, N., Jenab, M., Riboli, E. & Key, T. J. (2008a) Fatty acid composition of plasma phospholipids and

- risk of prostate cancer in a case-control analysis nested within the European Prospective Investigation into Cancer et Nutrition. *Am J Clin Nutr*, 88, 1353-63.
- Crowe, F. L., Key, T. J., Appleby, P. N., Travis, R. C., Overvad, K., Jakobsen, M. U., Johnsen, N. F., Tjønneland, A., Linseisen, J., Rohrmann, S., Boeing, H., Pischon, T., Trichopoulou, A., Lagiou, P., Trichopoulos, D., Sacerdote, C., Palli, D., Tumino, R., Krogh, V., Bueno-De-Mesquita, H. B., Kiemeny, L. A., Chirlaque, M. D., Ardanaz, E., Sanchez, M. J., Larranaga, N., Gonzalez, C. A., Quiros, J. R., Manjer, J., Wirfalt, E., Stattin, P., Hallmans, G., Khaw, K. T., Bingham, S., Ferrari, P., Slimani, N., Jenab, M. & Riboli, E. (2008b) Dietary fat intake and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer et Nutrition. *Am J Clin Nutr*, 87, 1405-13.
- Dalvi, T. B., Canchola, A. J. & Horn-Ross, P. L. (2007) Dietary patterns, Mediterranean diet, and endometrial cancer risk. *Cancer Causes Control*, 18, 957-66.
- Daniel, C. R., McCullough, M. L., Patel, R. C., Jacobs, E. J., Flanders, W. D., Thun, M. J. & Calle, E. E. (2009) Dietary intake of omega-6 and omega-3 fatty acids and risk of colorectal cancer in a prospective cohort of U.S. men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18, 516-25.
- Darby, S., Whitley, E., Doll, R., Key, T. & Silcocks, P. (2001) Diet, smoking and lung cancer: a case-control study of 1000 cases and 1500 controls in South-West England. *Br J Cancer*, 84, 728-35.
- De Stefani, E., Deneo-Pellegrini, H., Boffetta, P., Ronco, A. & Mendilaharsu, M. (2000) A-linolenic acid and risk of prostate cancer: a case-control study in Uruguay. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 9, 335-8.
- De Stefani, E., Deneo-Pellegrini, H., Mendilaharsu, M. & Ronco, A. (1998) Essential fatty acids and breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Int J Cancer*, 76, 491-4.
- Deneo-Pellegrini, H., De Stefani, E., Ronco, A. & Mendilaharsu, M. (1999) Foods, nutrients and prostate cancer: a case-control study in Uruguay. *Br J Cancer*, 80, 591-7.
- Dennis, L. K., Snetselaar, L. G., Smith, B. J., Stewart, R. E. & Robbins, M. E. (2004) Problems with the assessment of dietary fat in prostate cancer studies. *Am J Epidemiol*, 160, 436-44.
- Desbordes, C. & Lea, M. A. (1995) Effects of C18 fatty acid isomers on DNA synthesis in hepatoma and breast cancer cells. *Anticancer Res*, 15, 2017-21.
- Deschner, E. E., Lytle, J. S., Wong, G., Ruperto, J. F. & Newmark, H. L. (1990) The effect of dietary omega-3 fatty acids (fish oil) on azoxymethanol-induced focal areas of dysplasia and colon tumor incidence. *Cancer*, 66, 2350-6.
- Dorgan, J. F., Brock, J. W., Rothman, N., Needham, L. L., Miller, R., Stephenson, H. E., Jr., Schussler, N. & Taylor, P. R. (1999) Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA). *Cancer Causes Control*, 10, 1-11.
- Dwivedi, C., Muller, L. A., Goetz-Parten, D. E., Kasperson, K. & Mistry, V. V. (2003) Chemopreventive effects of dietary mustard oil on colon tumor development. *Cancer Lett*, 196, 29-34.
- Dwivedi, C., Natarajan, K. & Matthees, D. P. (2005) Chemopreventive effects of dietary flaxseed oil on colon tumor development. *Nutr Cancer*, 51, 52-8.
- Ealey, K. N., El-Soheby, A. & Archer, M. C. (2001) Conjugated linoleic acid does not inhibit development of aberrant crypt foci in colons of male Sprague-Dawley rats. *Nutr Cancer*, 41, 104-6.
- El-Ela, S. H., Prasse, K. W., Carroll, R. & Bunce, O. R. (1987) Effects of dietary primrose oil on mammary tumorigenesis induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *Lipids*, 22, 1041-4.
- Engeset, D., Alsaker, E., Lund, E., Welch, A., Khaw, K. T., Clavel-Chapelon, F., Thiebaut, A., Chajes, V., Key, T. J., Allen, N. E., Amiano, P., Dorronsoro, M., Tjønneland, A., Stripp, C., Peeters, P. H., Van Gils, C. H., Chirlaque, M. D., Nagel, G., Linseisen, J., Ocke, M. C., Bueno-De-Mesquita, H. B., Sacerdote, C., Tumino, R., Ardanaz, E., Sanchez, M. J., Panico, S., Palli, D., Trichopoulou, A., Kalapothaki, V., Benetou, V., Quiros, J. R., Agudo, A., Overvad, K., Bjerregaard, L., Wirfalt, E., Schulz, M., Boeing, H., Slimani, N. & Riboli, E. (2006) Fish consumption and breast cancer risk. The European Prospective Investigation into Cancer et Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*, 119, 175-82.
- Engeset, D., Andersen, V., Hjartaker, A. & Lund, E. (2007) Consumption of fish and risk of colon cancer in the Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study. *Br J Nutr*, 98, 576-82.
- English, D. R., Macinnis, R. J., Hodge, A. M., Hopper, J. L., Haydon, A. M. & Giles, G. G. (2004) Red meat, chicken, and fish consumption and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 13, 1509-14.
- Erickson, K. L., Schlanger, D. S., Adams, D. A., Fregeau, D. R. & Stern, J. S. (1984) Influence of dietary fatty acid concentration and geometric configuration on murine mammary tumorigenesis and experimental metastasis. *J Nutr*, 114, 1834-42.

- Fernandez, E., Chatenoud, L., La Vecchia, C., Negri, E. & Franceschi, S. (1999) Fish consumption and cancer risk. *Am J Clin Nutr*, 70, 85-90.
- Flood, A., Velie, E. M., Sinha, R., Chatterjee, N., Lacey, J. V., Jr., Schairer, C. & Schatzkin, A. (2003a) Meat, fat, and their subtypes as risk factors for colorectal cancer in a prospective cohort of women. *Am J Epidemiol*, 158, 59-68.
- Franceschi, S., Favero, A., Decarli, A., Negri, E., La Vecchia, C., Ferraroni, M., Russo, A., Salvini, S., Amadori, D., Conti, E., Montella, M. & Giacosa, A. (1996) Intake of macronutrients and risk of breast cancer. *Lancet*, 347, 1351-6.
- Franceschi, S., Favero, A., La Vecchia, C., Negri, E., Conti, E., Montella, M., Giacosa, A., Nanni, O. & Decarli, A. (1997) Food groups and risk of colorectal cancer in Italy. *Int J Cancer*, 72, 56-61.
- Franceschi, S., La Vecchia, C., Russo, A., Favero, A., Negri, E., Conti, E., Montella, M., Filiberti, R., Amadori, D. & Decarli, A. (1998) Macronutrient intake and risk of colorectal cancer in Italy. *Int J Cancer*, 76, 321-4.
- Freedman, L. S., Clifford, C. & Messina, M. (1990) Analysis of dietary fat, calories, body weight, and the development of mammary tumors in rats and mice: a review. *Cancer Res*, 50, 5710-9.
- Frezza, E. E., Wachtel, M. S. & Chiriva-Internati, M. (2006) Influence of obesity on the risk of developing colon cancer. *Gut*, 55, 285-91.
- Fritsche, K. L. & Johnston, P. V. (1990) Effect of dietary α -linolenic acid on growth, metastasis, fatty acid profile and prostaglandin production of two murine mammary adenocarcinomas. *J Nutr*, 120, 1601-9.
- Fung, T. T., Hu, F. B., Mccullough, M. L., Newby, P. K., Willett, W. C. & Holmes, M. D. (2006) Diet quality is associated with the risk of estrogen receptor-negative breast cancer in postmenopausal women. *J Nutr*, 136, 466-72.
- Gaard, M., Tretli, S. & Loken, E. B. (1996a) Dietary factors and risk of colon cancer: a prospective study of 50,535 young Norwegian men and women. *Eur J Cancer Prev*, 5, 445-54.
- Gago-Dominguez, M., Yuan, J. M., Sun, C. L., Lee, H. P. & Yu, M. C. (2003) Opposing effects of dietary n-3 and n-6 fatty acids on mammary carcinogenesis: the Singapore Chinese Health Study. *Br J Cancer*, 89, 1686-92.
- Gann, P. H., Hennekens, C. H., Sacks, F. M., Grodstein, F., Giovannucci, E. L. & Stampfer, M. J. (1994) Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 86, 281-6.
- Garcia-Segovia, P., Sanchez-Villegas, A., Doreste, J., Santana, F. & Serra-Majem, L. (2006) Olive oil consumption and risk of breast cancer in the Canary Islands: a population-based case-control study. *Public Health Nutr*, 9, 163-7.
- Geelen, A., Schouten, J. M., Kamphuis, C., Stam, B. E., Burema, J., Renkema, J. M., Bakker, E. J., Van't Veer, P. & Kampman, E. (2007) Fish consumption, n-3 fatty acids, and colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Epidemiol*, 166, 1116-25.
- Genkinger, J. M., Hunter, D. J., Spiegelman, D., Anderson, K. E., Beeson, W. L., Buring, J. E., Colditz, G. A., Fraser, G. E., Freudenheim, J. L., Goldbohm, R. A., Hankinson, S. E., Koenig, K. L., Larsson, S. C., Leitzmann, M., Mccullough, M. L., Miller, A. B., Rodriguez, C., Rohan, T. E., Ross, J. A., Schatzkin, A., Schouten, L. J., Smit, E., Willett, W. C., Wolk, A., Zeleniuch-Jacquotte, A., Zhang, S. M. & Smith-Warner, S. A. (2006) A pooled analysis of 12 cohort studies of dietary fat, cholesterol and egg intake and ovarian cancer. *Cancer Causes Control*, 17, 273-85.
- Gerber, M., Richardson, S., Crastes De Paulet, P., Pujol, H. & Crastes De Paulet, A. (1989) Relationship between vitamin E and polyunsaturated fatty acids in breast cancer. Nutritional and metabolic aspects. *Cancer*, 64, 2347-53.
- Gerber, M., Bougnoux, P. & Corpet, D. E. (1996) Equilibre énergétique. I : Riboli, E, Boli, E., Decloître, F. & Collet-Ribbing, C. (Eds.) *Alimentation et cancer, évaluation des données scientifiques*, Lavoisier TEC & DOC.
- Gerber, M. (1997) Olive oil, monounsaturated fatty acids and cancer. *Cancer Lett*, 114, 91-2.
- Gerber, M. (2001) The comprehensive approach to diet: a critical review. *J Nutr*, 131, 3051S-5S.
- Gerber, M., Thiebaut, A. C., Astorg, P., Clavel-Chapelon, F. & Combe, N. (2005) Dietary fat, fatty acid composition and risk of cancer. *Eur J Lipid Sci Technol*, 107, 540-59.
- Ghadirian, P., Lacroix, A., Maisonneuve, P., Perret, C., Drouin, G., Perrault, J. P., Beland, G., Rohan, T. E. & Howe, G. R. (1996) Nutritional factors and prostate cancer: a case-control study of French Canadians in Montreal, Canada. *Cancer Causes Control*, 7, 428-36.
- Ghadirian, P., Lacroix, A., Maisonneuve, P., Perret, C., Potvin, C., Gravel, D., Bernard, D. & Boyle, P. (1997) Nutritional factors and colon carcinoma: a case-control study involving French Canadians in Montreal, Quebec, Canada. *Cancer*, 80, 858-64.

- Giovannucci, E., Stampfer, M. J., Colditz, G., Rimm, E. B. & Willett, W. C. (1992) Relationship of diet to risk of colorectal adenoma in men. *J Natl Cancer Inst*, 84, 91-8.
- Giovannucci, E., Rimm, E. B., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., Ascherio, A., Chute, C. C. & Willett, W. C. (1993) A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 85, 1571-9.
- Giovannucci, E., Rimm, E. B., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Ascherio, A. & Willett, W. C. (1994a) Intake of fat, meat, et fiber in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer Res*, 54, 2390-2397.
- Giovannucci, E. & Goldin, B. (1997) The role of fat, fatty acids, and total energy intake in the etiology of human colon cancer. *Am J Clin Nutr*, 66, 1564S-1571S.
- Giovannucci, E. (2003) Diet, body weight, and colorectal cancer: a summary of the epidemiologic evidence. *J Womens Health (Larchmt)*, 12, 173-82.
- Giovannucci, E., Liu, Y., Platz, E. A., Stampfer, M. J. & Willett, W. C. (2007) Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer*, 2007, 121, 1571-8.
- Godley, P. A., Campbell, M. K., Gallagher, P., Martinson, F. E., Mohler, J. L. & Sandler, R. S. (1996) Biomarkers of essential fatty acid consumption and risk of prostatic carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 5, 889-95.
- Goldbohm, R. A., Van Den Brandt, P. A., Van, T., V, Brants, H. A., Dorant, E., Sturmans, F. & Hermus, R. J. (1994a) A prospective cohort study on the relation between meat consumption and the risk of colon cancer. *Cancer Res*, 54, 718-23.
- Good, C. K., Lasko, C. M., Adam, J. & Bird, R. P. (1998) Diverse effect of fish oil on the growth of aberrant crypt foci and tumor multiplicity in F344 rats. *Nutr Cancer*, 31, 204-11.
- Goodstine, S. L., Zheng, T., Holford, T. R., Ward, B. A., Carter, D., Owens, P. H. & Mayne, S. T. (2003) Dietary (n-3)/(n-6) fatty acid ratio: possible relationship to premenopausal but not postmenopausal breast cancer risk in U.S. women. *J Nutr*, 133, 1409-14.
- Greenberg, N. M., Demayo, F., Finegold, M. J., Medina, D., Tilley, W. D., Aspinall, J. O., Cunha, G. R., Donjacour, A. A., Matusik, R. J. & Rosen, J. M. (1995) Prostate cancer in a transgenic mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92, 3439-43.
- Griffini, P., Fehres, O., Klieverik, L., Vogels, I. M., Tigchelaar, W., Smorenburg, S. M. & Van Noorden, C. J. (1998) Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids promote colon carcinoma metastasis in rat liver. *Cancer Res*, 58, 3312-9.
- Gutt, C. N., Brinkmann, L., Mehrabi, A., Fonouni, H., Muller-Stich, B. P., Vetter, G., Stein, J. M., Schemmer, P. & Buchler, M. W. (2007) Dietary omega-3-polyunsaturated fatty acids prevent the development of metastases of colon carcinoma in rat liver. *Eur J Nutr*, 46, 279-85.
- Ha, Y. L., Grimm, N. K. & Pariza, M. W. (1987) Anticarcinogens from fried ground beef: heat-altered derivatives of linoleic acid. *Carcinogenesis*, 8, 1881-7.
- Ha, Y. L., Storkson, J. & Pariza, M. W. (1990) Inhibition of benzo(a)pyrene-induced mouse forestomach neoplasia by conjugated dienoic derivatives of linoleic acid. *Cancer Res*, 50, 1097-101.
- Hall, M. N., Campos, H., Li, H., Sesso, H. D., Stampfer, M. J., Willett, W. C. & Ma, J. (2007) Blood levels of long-chain polyunsaturated fatty acids, aspirin, and the risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16, 314-21.
- Hall, M. N., Chavarro, J. E., Lee, I. M., Willett, W. C. & Ma, J. (2008) A 22-year prospective study of Fish, n-3 fatty acid Intake, et colorectal cancer risk in mMen. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*, 17, 1136-43.
- Hardman, W. E. (2007) Dietary canola oil suppressed growth of implanted MDA-MB 231 human breast tumors in nude mice. *Nutr Cancer*, 57, 177-83.
- Harvei, S., Bjerve, K. S., Tretli, S., Jellum, E., Robsahm, T. E. & Vatten, L. (1997) Prediagnostic level of fatty acids in serum phospholipids: omega-3 and omega-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Int J Cancer*, 71, 545-51.
- Hayes, R. B., Ziegler, R. G., Gridley, G., Swanson, C., Greenberg, R. S., Swanson, G. M., Schoenberg, J. B., Silverman, D. T., Brown, L. M., Pottern, L. M., Liff, J., Schwartz, A. G., Fraumeni, J. F., Jr. & Hoover, R. N. (1999) Dietary factors and risks for prostate cancer among blacks and whites in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 8, 25-34.
- Hedelin, M., Chang, E. T., Wiklund, F., Bellocco, R., Klint, A., Adolfsson, J., Shahedi, K., Xu, J., Adami, H. O., Gronberg, H. & Balter, K. A. (2007) Association of frequent consumption of fatty fish with prostate cancer risk is modified by COX-2 polymorphism. *Int J Cancer*, 120, 398-405.
- Hermann, S., Linseisen, J. & Chang-Claude, J. (2002) Nutrition and breast cancer risk by age 50: a population-based case-control study in Germany. *Nutr Cancer*, 44, 23-34.

- Hilakivi-Clarke, L., Cho, E., Cabanes, A., Deassis, S., Olivo, S., Helferich, W., Lippman, M. E. & Clarke, R. (2002) Dietary modulation of pregnancy estrogen levels and breast cancer risk among female rat offspring. *Clin Cancer Res*, 8, 3601-10.
- Hirose, M., Masuda, A., Ito, N., Kamano, K. & Okuyama, H. (1990) Effects of dietary perilla oil, soybean oil and safflower oil on 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) and 1,2-dimethylhydrazine (DMH)-induced mammary gland and colon carcinogenesis in female SD rats. *Carcinogenesis*, 11, 731-5.
- Hirose, K., Takezaki, T., Hamajima, N., Miura, S. & Tajima, K. (2003) Dietary factors protective against breast cancer in Japanese premenopausal and postmenopausal women. *Int J Cancer*, 107, 276-82.
- Hodge, A. M., English, D. R., McCreddie, M. R., Severi, G., Boyle, P., Hopper, J. L. & Giles, G. G. (2004) Foods, nutrients and prostate cancer. *Cancer Causes Control*, 15, 11-20.
- Holick, C. N., Giovannucci, E. L., Stampfer, M. J. & Michaud, D. S. (2006) A prospective study of fish, marine fatty acids, and bladder cancer risk among men and women (United States). *Cancer Causes Control*, 17, 1163-73.
- Holmes, M. D., Hunter, D. J., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., Hankinson, S. E., Speizer, F. E., Rosner, B. & Willett, W. C. (1999) Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer. *JAMA*, 281, 914-20.
- Hong, M. Y., Lupton, J. R., Morris, J. S., Wang, N., Carroll, R. J., Davidson, L. A., Elder, R. H. & Chapkin, R. S. (2000) Dietary fish oil reduces O6-methylguanine DNA adduct levels in rat colon in part by increasing apoptosis during tumor initiation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 9, 819-26.
- Hong, M. Y., Chapkin, R. S., Davidson, L. A., Turner, N. D., Morris, J. S., Carroll, R. J. & Lupton, J. R. (2003) Fish oil enhances targeted apoptosis during colon tumor initiation in part by downregulating Bcl-2. *Nutr Cancer*, 46, 44-51.
- Hong, M. Y., Bancroft, L. K., Turner, N. D., Davidson, L. A., Murphy, M. E., Carroll, R. J., Chapkin, R. S. & Lupton, J. R. (2005) Fish oil decreases oxidative DNA damage by enhancing apoptosis in rat colon. *Nutr Cancer*, 52, 166-75.
- Howe, G. R., Aronson, K. J., Benito, E., Castelleto, R., Cornee, J., Duffy, S., Gallagher, R. P., Iscovich, J. M., Deng-Ao, J., Kaaks, R., Kune, G. A., Kune, S., Lee, H. P., Lee, M., Miller, A. B., Peters, R. K., Potter, J. D., Riboli, E., Slattery, M. L., Trichopoulos, D., Tuyns, A., Tzonou, A., Watson, L. F., Whittemore, A. S. & Shu, Z. (1997a) The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer Causes Control*, 8, 215-28.
- Hoyer, A. P., Grandjean, P., Jorgensen, T., Brock, J. W. & Hartvig, H. B. (1998) Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet*, 352, 1816-20.
- Hu, J., Mery, L., Desmeules, M. & Macleod, M. (2007a) Diet and vitamin or mineral supplementation and risk of rectal cancer in Canada. *Acta Oncol*, 46, 342-54.
- Hu, J., Morrison, H., Mery, L., Desmeules, M. & Macleod, M. (2007c) Diet and vitamin or mineral supplementation and risk of colon cancer by subsite in Canada. *Eur J Cancer Prev*, 16, 275-91.
- Huang, Y.-C., Luedecke, L. O. & Schultz, T. D. (1994) Effect of cheddar cheese consumption on plasma conjugated linoleic acid concentration in men. *Nutr Res*, 14, 373-86.
- Huang, Y. C., Jessup, J. M., Forse, R. A., Flickner, S., Pleskow, D., Anastopoulos, H. T., Ritter, V. & Blackburn, G. L. (1996) n-3 fatty acids decrease colonic epithelial cell proliferation in high-risk bowel mucosa. *Lipids*, 31 Suppl, S313-S317.
- Hubbard, N. E., Lim, D. & Erickson, K. L. (1998) Alteration of murine mammary tumorigenesis by dietary enrichment with n-3 fatty acids in fish oil. *Cancer Lett*, 124, 1-7.
- Hubbard, N. E., Lim, D., Summers, L. & Erickson, K. L. (2000) Reduction of murine mammary tumor metastasis by conjugated linoleic acid. *Cancer Lett*, 150, 93-100.
- Hubbard, N. E., Lim, D. & Erickson, K. L. (2003) Effect of separate conjugated linoleic acid isomers on murine mammary tumorigenesis. *Cancer Lett*, 190, 13-9.
- Hudson, E. A., Beck, S. A. & Tisdale, M. J. (1993) Kinetics of the inhibition of tumour growth in mice by eicosapentaenoic acid-reversal by linoleic acid. *Biochem Pharmacol*, 45, 2189-94.
- Hudson, E. A. & Tisdale, M. J. (1994) Comparison of the effectiveness of eicosapentaenoic acid administered as either the free acid or ethyl ester as an anticachectic et antitumour agent. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 51, 141-5.
- Hussey, H. J. & Tisdale, M. J. (1994) Effect of polyunsaturated fatty acids on the growth of murine colon adenocarcinomas in vitro and in vivo. *Br J Cancer*, 70, 6-10.

- Iigo, M., Nakagawa, T., Ishikawa, C., Iwahori, Y., Asamoto, M., Yazawa, K., Araki, E. & Tsuda, H. (1997) Inhibitory effects of docosahexaenoic acid on colon carcinoma 26 metastasis to the lung. *Br J Cancer*, 75, 650-5.
- Ip, C. (1981) Factors influencing the anticarcinogenic efficacy of selenium in dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary tumorigenesis in rats. *Cancer Res*, 41, 2683-6.
- Ip, C., Carter, C. A. & Ip, M. M. (1985) Requirement of essential fatty acid for mammary tumorigenesis in the rat. *Cancer Res*, 45, 1997-2001.
- Ip, C. (1987) Fat and essential fatty acid in mammary carcinogenesis. *Am J Clin Nutr*, 45, 218-24.
- Ip, C., Chin, S. F., Scimeca, J. A. & Pariza, M. W. (1991) Mammary cancer prevention by conjugated dienoic derivative of linoleic acid. *Cancer Res*, 51, 6118-24.
- Ip, C., Scimeca, J. A. & Thompson, H. J. (1994a) Conjugated linoleic acid. A powerful anticarcinogen from animal fat sources. *Cancer*, 74, 1050-4.
- Ip, C., Singh, M., Thompson, H. J. & Scimeca, J. A. (1994b) Conjugated linoleic acid suppresses mammary carcinogenesis and proliferative activity of the mammary gland in the rat. *Cancer Res*, 54, 1212-5.
- Ip, C., Scimeca, J. A. & Thompson, H. (1995) Effect of timing and duration of dietary conjugated linoleic acid on mammary cancer prevention. *Nutr Cancer*, 24, 241-7.
- Ip, C., Briggs, S. P., Haegele, A. D., Thompson, H. J., Storkson, J. & Scimeca, J. A. (1996) The efficacy of conjugated linoleic acid in mammary cancer prevention is independent of the level or type of fat in the diet. *Carcinogenesis*, 17, 1045-50.
- Ip, C. (1997) Review of the effects of trans fatty acids, oleic acid, n-3 polyunsaturated fatty acids, et conjugated linoleic acid on mammary carcinogenesis in animals. *Am J Clin Nutr*, 66, 1523S-1529S.
- Ip, C. & Scimeca, J. A. (1997) Conjugated linoleic acid and linoleic acid are distinctive modulators of mammary carcinogenesis. *Nutr Cancer*, 27, 131-5.
- Ip, C., Banni, S., Angioni, E., Carta, G., McGinley, J., Thompson, H. J., Barbano, D. & Bauman, D. (1999) Conjugated linoleic acid-enriched butter fat alters mammary gland morphogenesis and reduces cancer risk in rats. *J Nutr*, 129, 2135-42.
- Ip, C., Ip, M. M., Loftus, T., Shoemaker, S. & Shea-Eaton, W. (2000) Induction of apoptosis by conjugated linoleic acid in cultured mammary tumor cells et premalignant lesions of the rat mammary gland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 9, 689-96.
- Ip, C., Dong, Y., Ip, M. M., Banni, S., Carta, G., Angioni, E., Murru, E., Spada, S., Melis, M. P. & Saebo, A. (2002) Conjugated linoleic acid isomers and mammary cancer prevention. *Nutr Cancer*, 43, 52-8.
- Ip, M. M., Mcgee, S. O., Masso-Welch, P. A., Ip, C., Meng, X., Ou, L. & Shoemaker, S. F. (2007) The t10,c12 isomer of conjugated linoleic acid stimulates mammary tumorigenesis in transgenic mice over-expressing erbB2 in the mammary epithelium. *Carcinogenesis*, 28, 1269-76.
- Ito, L. S., Inoue, M., Tajima, K., Yamamura, Y., Kodera, Y., Hirose, K., Takezaki, T., Hamajima, N., Kuroishi, T. & Tominaga, S. (2003) Dietary factors and the risk of gastric cancer among Japanese women: a comparison between the differentiated and non-differentiated subtypes. *Ann Epidemiol*, 13, 24-31.
- Iwamoto, S., Senzaki, H., Kiyozuka, Y., Ogura, E., Takada, H., Hioki, K. & Tsubura, A. (1998) Effects of fatty acids on liver metastasis of ACL-15 rat colon cancer cells. *Nutr Cancer*, 31, 143-50.
- Johnson, I. T. (2002) Anticarcinogenic effects of diet-related apoptosis in the colorectal mucosa. *Food Chem Toxicol*, 40, 1171-8.
- Juanéda, P., Brac De La Périère, S., Sébédio, J. L. & Grégoire, S. (2003) Influence of heat and refining on formation of CLA isomers in sunflower oil. *J Am Oil Chem Soc*, 80, 937-40.
- Jurkowski, J. J. & Cave, W. T., Jr. (1985) Dietary effects of menhaden oil on the growth and membrane lipid composition of rat mammary tumors. *J Natl Cancer Inst*, 74, 1145-50.
- Kamano, K., Okuyama, H., Konishi, R. & Nagasawa, H. (1989) Effects of a high-linoleate and a high- α -linolenate diet on spontaneous mammary tumorigenesis in mice. *Anticancer Res*, 9, 1903-8.
- Kampman, E., Slattery, M. L., Bigler, J., Leppert, M., Samowitz, W., Caan, B. J. & Potter, J. D. (1999) Meat consumption, genetic susceptibility, et colon cancer risk: a United States multicenter case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 8, 15-24.
- Karmali, R. A., Marsh, J. & Fuchs, C. (1984) Effect of omega-3 fatty acids on growth of a rat mammary tumor. *J Natl Cancer Inst*, 73, 457-61.
- Karmali, R. A., Reichel, P., Cohen, L. A., Terano, T., Hirai, A., Tamura, Y. & Yoshida, S. (1987) The effects of dietary omega-3 fatty acids on the DU-145 transplantable human prostatic tumor. *Anticancer Res*, 7, 1173-9.

- Karmali, R. A., Donner, A., Gobel, S. & Shimamura, T. (1989) Effect of n-3 and n-6 fatty acids on 7,12 dimethylbenz (a) anthracene-induced mammary tumorigenesis. *Anticancer Res*, 9, 1161-7.
- Kato, I., Akhmedkhanov, A., Koenig, K., Toniolo, P. G., Shore, R. E. & Riboli, E. (1997) Prospective study of diet and female colorectal cancer: the New York University Women's Health Study. *Nutr Cancer*, 28, 276-81.
- Kato, T., Hancock, R. L., Mohammadpour, H., Mcgregor, B., Manalo, P., Khaiboullina, S., Hall, M. R., Pardini, L. & Pardini, R. S. (2002) Influence of omega-3 fatty acids on the growth of human colon carcinoma in nude mice. *Cancer Lett*, 187, 169-77.
- Kato, T., Kolenic, N. & Pardini, R. S. (2007) Docosahexaenoic acid (DHA), a primary tumor suppressive omega-3 fatty acid, inhibits growth of colorectal cancer independent of p53 mutational status. *Nutr Cancer*, 58, 178-87.
- Kelavkar, U. P., Hutzley, J., Dhir, R., Kim, P., Allen, K. G. & Mchugh, K. (2006) Prostate tumor growth and recurrence can be modulated by the omega-6:omega-3 ratio in diet: athymic mouse xenograft model simulating radical prostatectomy. *Neoplasia*, 8, 112-24.
- Kesse, E., Bertrais, S., Astorg, P., Jaouen, A., Arnault, N., Galan, P. & Hercberg, S. (2006) Dairy products, calcium and phosphorus intake, and the risk of prostate cancer: results of the French prospective SU.VI.MAX (Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants) study. *Br J Nutr*, 95, 539-45.
- Key, T. J., Silcocks, P. B., Davey, G. K., Appleby, P. N. & Bishop, D. T. (1997) A case-control study of diet and prostate cancer. *Br J Cancer*, 76, 678-687.
- Kim, E. H., Willett, W. C., Colditz, G. A., Hankinson, S. E., Stampfer, M. J., Hunter, D. J., Rosner, B. & Holmes, M. D. (2006) Dietary fat and risk of postmenopausal breast cancer in a 20-year follow-up. *Am J Epidemiol*, 164, 990-7.
- Kim, K. H. & Park, H. S. (2003) Dietary supplementation of conjugated linoleic acid reduces colon tumor incidence in DMH-treated rats by increasing apoptosis with modulation of biomarkers. *Nutrition*, 19, 772-7.
- Kimura, Y., Kono, S., Toyomura, K., Nagano, J., Mizoue, T., Moore, M. A., Mibu, R., Tanaka, M., Kakeji, Y., Maehara, Y., Okamura, T., Ikejiri, K., Futami, K., Yasunami, Y., Maekawa, T., Takenaka, K., Ichimiya, H. & Imaizumi, N. (2007) Meat, fish and fat intake in relation to subsite-specific risk of colorectal cancer: the Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer Sci*, 98, 590-7.
- King, I. B., Kristal, A. R., Schaffer, S., Thornquist, M. & Goodman, G. E. (2005) Serum trans-fatty acids are associated with risk of prostate cancer in Beta-Carotene et Retinol Efficacy Trial., *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14, 988-92.
- Klein, V., Chajes, V., Germain, E., Schulgen, G., Pinault, M., Malvy, D., Lefrancq, T., Fignon, A., Le Floch, O., Lhuillery, C. & Bougnoux, P. (2000) Low α -linolenic acid content of adipose breast tissue is associated with an increased risk of breast cancer. *Eur J Cancer*, 36, 335-40.
- Klieverli, L., Fehres, O., Griffini, P., Van Noorden, C. J. & Frederiks, W. M. (2000) Promotion of colon cancer metastases in rat liver by fish oil diet is not due to reduced stroma formation. *Clin Exp Metastasis*, 18, 371-7.
- Knekt, P., Jarvinen, R., Dich, J. & Hakulinen, T. (1999) Risk of colorectal and other gastro-intestinal cancers after exposure to nitrate, nitrite and N-nitroso compounds: a follow-up study. *Int J Cancer*, 80, 852-6.
- Kobayashi, M., Tsubono, Y., Otani, T., Hanaoka, T., Sobue, T. & Tsugane, S. (2004) Fish, long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids, and risk of colorectal cancer in middle-aged Japanese: the JPHC study. *Nutr Cancer*, 49, 32-40.
- Kobayashi, N., Barnard, R. J., Henning, S. M., Elashoff, D., Reddy, S. T., Cohen, P., Leung, P., Hong-Gonzalez, J., Freedland, S. J., Said, J., Gui, D., Seeram, N. P., Popoviciu, L. M., Bagga, D., Heber, D., Glaspy, J. A. & Aronson, W. J. (2006) Effect of altering dietary omega-6/omega-3 fatty acid ratios on prostate cancer membrane composition, cyclooxygenase-2, et prostaglandin E2. *Clin Cancer Res*, 12, 4662-70.
- Koh, W. P., Yuan, J. M., Van Den, B. D., Lee, H. P. & Yu, M. C. (2004) Interaction between cyclooxygenase-2 gene polymorphism and dietary n-6 polyunsaturated fatty acids on colon cancer risk: the Singapore Chinese Health Study. *Br J Cancer*, 90, 1760-1764.
- Kohlmeier, L., Simonsen, N., Van 'T Veer, P., Strain, J. J., Martin-Moreno, J. M., Margolin, B., Huttunen, J. K., Fernandez-Crehuet Navajas, J., Martin, B. C., Thamm, M., Kardinaal, A. F. & Kok, F. J. (1997) Adipose tissue trans fatty acids and breast cancer in the European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, et Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 6, 705-10.

- Kohno, H., Yamaguchi, N., Ohdoi, C., Nakajima, S., Odashima, S. & Tanaka, T. (2000) Modifying effect of tuna orbital oil rich in docosahexaenoic acid and vitamin D3 on azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Oncol Rep*, 7, 1069-74.
- Kohno, H., Suzuki, R., Noguchi, R., Hosokawa, M., Miyashita, K. & Tanaka, T. (2002) Dietary conjugated linolenic acid inhibits azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Jpn J Cancer Res*, 93, 133-42.
- Kojima, M., Wakai, K., Tamakoshi, K., Tokudome, S., Toyoshima, H., Watanabe, Y., Hayakawa, N., Suzuki, K., Hashimoto, S., Ito, Y. & Tamakoshi, A. (2004) Diet and colorectal cancer mortality: results from the Japan Collaborative Cohort Study. *Nutr Cancer*, 50, 23-32.
- Kojima, M., Wakai, K., Tokudome, S., Suzuki, K., Tamakoshi, K., Watanabe, Y., Kawado, M., Hashimoto, S., Hayakawa, N., Ozasa, K., Toyoshima, H., Suzuki, S., Ito, Y. & Tamakoshi, A. (2005) Serum levels of polyunsaturated fatty acids and risk of colorectal cancer: a prospective study. *Am J Epidemiol*, 161, 462-71.
- Kolonel, L. N., Nomura, A. M. & Cooney, R. V. (1999) Dietary fat and prostate cancer: current status. *J Natl Cancer Inst*, 91, 414-28.
- Kolonel, L. N. (2001) Fat, meat, and prostate cancer. *Epidemiol Rev*, 23, 72-81.
- Komaki, C., Okuno, M., Onogi, N., Moriwaki, H., Kawamori, T., Tanaka, T., Mori, H. & Muto, Y. (1996) Synergistic suppression of azoxymethane-induced foci of colonic aberrant crypts by the combination of beta-carotene and perilla oil in rats. *Carcinogenesis*, 17, 1897-901.
- Koralek, D. O., Peters, U., Andriole, G., Reding, D., Kirsh, V., Subar, A., Schatzkin, A., Hayes, R. & Leitzmann, M. F. (2006) A prospective study of dietary α -linolenic acid and the risk of prostate cancer (United States). *Cancer Causes Control*, 17, 783-91.
- Kristal, A. R., Cohen, J. H., Qu, P. & Stanford, J. L. (2002) Associations of energy, fat, calcium, and vitamin D with prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 11, 719-25.
- Kune, S., Kune, G. A. & Watson, L. F. (1987) Case-control study of dietary etiological factors: the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Nutr Cancer*, 9, 21-42.
- Kuriki, K., Hirose, K., Matsuo, K., Wakai, K., Ito, H., Kanemitsu, Y., Hirai, T., Kato, T., Hamajima, N., Takezaki, T., Suzuki, T., Saito, T., Tanaka, R. & Tajima, K. (2006a) Meat, milk, saturated fatty acids, the Pro12Ala and C161T polymorphisms of the PPAR γ gene and colorectal cancer risk in Japanese. *Cancer Sci*, 97, 1226-35.
- Kuriki, K., Wakai, K., Hirose, K., Matsuo, K., Ito, H., Suzuki, T., Saito, T., Kanemitsu, Y., Hirai, T., Kato, T., Tatematsu, M. & Tajima, K. (2006b) Risk of colorectal cancer is linked to erythrocyte compositions of fatty acids as biomarkers for dietary intakes of fish, fat, and fatty acids. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15, 1791-8.
- Kuriki, K., Hirose, K., Wakai, K., Matsuo, K., Ito, H., Suzuki, T., Hiraki, A., Saito, T., Iwata, H., Tatematsu, M. & Tajima, K. (2007a) Breast cancer risk and erythrocyte compositions of n-3 highly unsaturated fatty acids in Japanese. *Int J Cancer*, 121, 377-85.
- Kuriki, K., Wakai, K., Matsuo, K., Hiraki, A., Suzuki, T., Yamamura, Y., Yamao, K., Nakamura, T., Tatematsu, M. & Tajima, K. (2007b) Gastric cancer risk and erythrocyte composition of docosahexaenoic acid with anti-inflammatory effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16, 2406-15.
- Laaksonen, D. E., Laukkanen, J. A., Niskanen, L., Nyyssonen, K., Rissanen, T. H., Voutilainen, S., Pukkala, E., Hakkarainen, A. & Salonen, J. T. (2004) Serum linoleic and total polyunsaturated fatty acids in relation to prostate and other cancers: a population-based cohort study. *Int J Cancer*, 111, 444-50.
- Lands, W. E. (1992) Biochemistry and physiology of n-3 fatty acids. *FASEB J*, 6, 2530-6.
- Lanza, E., Yu, B., Murphy, G., Albert, P. S., Caan, B., Marshall, J. R., Lance, P., Paskett, E. D., Weissfeld, J., Slattery, M., Burt, R., Iber, F., Shike, M., Kikendall, J. W., Brewer, B. K. & Schatzkin, A. (2007) The Polyp Prevention Trial Continued Follow-up Study: no effect of a low-fat, high-fiber, high-fruit, and -vegetable diet on adenoma recurrence eight years after randomization. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16, 1745-52.
- Larsson, S. C., Kumlin, M., Ingelman-Sundberg, M. & Wolk, A. (2004) Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr*, 79, 935-45.
- Larsson, S. C., Bergkvist, L. & Wolk, A. (2005) High-fat dairy food and conjugated linoleic acid intakes in relation to colorectal cancer incidence in the Swedish Mammography Cohort. *Am J Clin Nutr*, 82, 894-900.
- Larsson, S. C. & Wolk, A. (2006) Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer*, 119, 2657-64.

- Larsson, S. C. & Wolk, A. (2007) Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*, 86, 556-65.
- Latham, P., Lund, E. K. & Johnson, I. T. (1999) Dietary n-3 PUFA increases the apoptotic response to 1,2-dimethylhydrazine, reduces mitosis and suppresses the induction of carcinogenesis in the rat colon. *Carcinogenesis*, 20, 645-50.
- Latham, P., Lund, E. K., Brown, J. C. & Johnson, I. T. (2001) Effects of cellular redox balance on induction of apoptosis by eicosapentaenoic acid in HT29 colorectal adenocarcinoma cells and rat colon in vivo. *Gut*, 49, 97-105.
- Lavillonniere, F., Chajes, V., Martin, J. C., Sebedio, J. L., Lhuillery, C. & Bougnoux, P. (2003) Dietary purified cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid isomer has anticarcinogenic properties in chemically induced mammary tumors in rats. *Nutr Cancer*, 45, 190-4.
- Le Marchand, L., Wilkens, L. R., Hankin, J. H., Kolonel, L. N. & Lyu, L. C. (1997a) A case-control study of diet and colorectal cancer in a multiethnic population in Hawaii (United States): lipids and foods of animal origin. *Cancer Causes Control*, 8, 637-48.
- Lee, M. M., Wang, R. T., Hsing, A. W., Gu, F. L., Wang, T. & Spitz, M. (1998) Case-control study of diet and prostate cancer in China. *Cancer Causes Control*, 9, 545-52.
- Leitzmann, M. F., Stampfer, M. J., Michaud, D. S., Augustsson, K., Colditz, G. C., Willett, W. C. & Giovannucci, E. L. (2004) Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr*, 80, 204-16.
- Levi, F., Pasche, C., La Vecchia, C., Lucchini, F. & Franceschi, S. (1999) Food groups and colorectal cancer risk. *Br J Cancer*, 79, 1283-7.
- Liew, C., Schut, H. A., Chin, S. F., Pariza, M. W. & Dashwood, R. H. (1995) Protection of conjugated linoleic acids against 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline-induced colon carcinogenesis in the F344 rat: a study of inhibitory mechanisms. *Carcinogenesis*, 16, 3037-43.
- Limburg, P. J., Liu-Mares, W., Vierkant, R. A., Wang, A. H., Harnack, L., Flood, A. P., Sellers, T. A. & Cerhan, J. R. (2008) Prospective evaluation of trans-fatty acid intake and colorectal cancer risk in the Iowa Women's Health Study. *Int J Cancer*, 123, 2717-9.
- Lin, J., Zhang, S. M., Cook, N. R., Lee, I. M. & Buring, J. E. (2004a) Dietary fat and fatty acids and risk of colorectal cancer in women. *Am J Epidemiol.*, 160, 1011-22.
- Lin, X., Gingrich, J. R., Bao, W., Li, J., Haroon, Z. A. & Demark-Wahnefried, W. (2002) Effect of flaxseed supplementation on prostatic carcinoma in transgenic mice. *Urology*, 60, 919-24.
- Lindner, M. A. (1991) A fish oil diet inhibits colon cancer in mice. *Nutr Cancer*, 15, 1-11.
- Lippman, S. M. & Hong, W. K. (2002) Cancer prevention by delay. Commentary re: J. A. O'Shaughnessy et al., Treatment et prevention of intraepithelial neoplasia: an important target for accelerated new agent development. *Clin Cancer Res*, 8, 314-46, 2002. *Clin Cancer Res* 8, 305-13.
- Littman, A. J., Beresford, S. A. & White, E. (2001) The association of dietary fat and plant foods with endometrial cancer (United States). *Cancer Causes Control*, 12, 691-702.
- Littman, A. J., Kristal, A. R. & White, E. (2006) Recreational physical activity and prostate cancer risk (United States). *Cancer Causes Control*, 17, 831-41.
- Liu, X., Schumacher, F. R., Plummer, S. J., Jorgenson, E., Casey, G. & Witte, J. S. (2007) Trans fatty acid intake and increased risk of advanced prostate cancer: Modification by RNASEL R462Q Variant. *Carcinogenesis*, 28, 1232-6.
- Lucenteforte, E., Talamini, R., Montella, M., Dal Maso, L., Tavani, A., Deandrea, S., Pelucchi, C., Greggi, S., Zucchetto, A., Barbone, F., Parpinel, M., Franceschi, S., La Vecchia, C. & Negri, E. (2008) Macronutrients, fatty acids and cholesterol intake and endometrial cancer. *Ann Oncol*, 19, 168-72.
- Luchtenborg, M., Weijenberg, M. P., De Goeij, A. F., Wark, P. A., Brink, M., Roemen, G. M., Lentjes, M. H., De Bruine, A. P., Goldbohm, R. A., Van, T., V & Van Den Brandt, P. A. (2005) Meat and fish consumption, APC gene mutations and hMLH1 expression in colon and rectal cancer: a prospective cohort study (The Netherlands). *Cancer Causes Control*, 16, 1041-54.
- Ma, J., Giovannucci, E., Pollak, M., Chan, J. M., Gaziano, J. M., Willett, W. & Stampfer, M. J. (2001) Milk intake, circulating levels of insulin-like growth factor-I, and risk of colorectal cancer in men. *J Natl Cancer Inst*, 93, 1330-6.
- Macinnis, R. J. & English, D. R. (2006) Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Cancer Causes Control*, 17, 989-1003.
- Macquart-Moulin, G., Riboli, E., Cornee, J., Charnay, B., Berthezene, P. & Day, N. (1986) Case-control study on colorectal cancer and diet in Marseilles. *Int J Cancer*, 38, 183-91.

- Maillard, V., Bougnoux, P., Ferrari, P., Jourdan, M. L., Pinault, M., Lavillonniere, F., Body, G., Le Floch, O. & Chajes, V. (2002) N-3 et N-6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tours, France. *Int J Cancer*, 98, 78-83.
- Mannisto, S., Pietinen, P., Virtanen, M. J., Salminen, I., Albanes, D., Giovannucci, E. & Virtamo, J. (2003) Fatty acids and risk of prostate cancer in a nested case-control study in male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 12, 1422-428.
- Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A. & Balkwill, F. (2008) Cancer-related inflammation. *Nature*, 454, 436-44.
- Mao, Y., Pan, S., Wen, S. W. & Johnson, K. C. (2003) Physical inactivity, energy intake, obesity and the risk of rectal cancer in Canada. *Int J Cancer*, 105, 831-7.
- Masso-Welch, P. A., Zangani, D., Ip, C., Vaughan, M. M., Shoemaker, S., Ramirez, R. A. & Ip, M. M. (2002) Inhibition of angiogenesis by the cancer chemopreventive agent conjugated linoleic acid. *Cancer Res*, 62, 4383-9.
- Mathew, A., Peters, U., Chatterjee, N., Kulldorff, M. & Sinha, R. (2004) Fat, fiber, fruits, vegetables, and risk of colorectal adenomas. *Int J Cancer*, 108, 287-92.
- Mccann, S. E., Ip, C., Ip, M. M., Mcguire, M. K., Muti, P., Edge, S. B., Trevisan, M. & Freudenheim, J. L. (2004) Dietary intake of conjugated linoleic acids and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer, Western New York Exposures and Breast Cancer Study (WEB Study). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 13, 1480-4.
- Meyer, F., Bairati, I., Fradet, Y. & Moore, L. (1997) Dietary energy and nutrients in relation to preclinical prostate cancer. *Nutr Cancer*, 29, 120-6.
- Michaud, D. S., Augustsson, K., Rimm, E. B., Stampfer, M. J., Willet, W. C. & Giovannucci, E. (2001) A prospective study on intake of animal products and risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control*, 12, 557-67.
- Michaud, D. S., Giovannucci, E., Willett, W. C., Colditz, G. A. & Fuchs, C. S. (2003) Dietary meat, dairy products, fat, and cholesterol and pancreatic cancer risk in a prospective study. *Am J Epidemiol*, 157, 1115-25.
- Michels, K. B., Holmberg, L., Bergkvist, L., Ljung, H., Bruce, A. & Wolk, A. (2001) Dietary antioxidant vitamins, retinol, and breast cancer incidence in a cohort of Swedish women. *Int J Cancer*, 91, 563-7.
- Mina, K., Fritschi, L. & Johnson, K. C. (2008) An inverse association between preserved fish et prostate cancer: results from a population-based case-control study in Canada. *Nutr Cancer*, 60, 222-6.
- Minami, M. & Noguchi, M. (1996) Effects of low-dose eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid and dietary fat on the incidence, growth and cell kinetics of mammary carcinomas in rats. *Oncology*, 53, 398-405.
- Minoura, T., Takata, T., Sakaguchi, M., Takada, H., Yamamura, M., Hioki, K. & Yamamoto, M. (1988) Effect of dietary eicosapentaenoic acid on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Res*, 48, 4790-4.
- Mishina, T., Watanabe, H., Araki, H. & Nakao, M. (1985) Epidemiological study of prostatic cancer by matched-pair analysis. *Prostate*, 6, 423-36.
- Mori, T., Imaida, K., Tamano, S., Sano, M., Takahashi, S., Asamoto, M., Takeshita, M., Ueda, H. & Shirai, T. (2001) Beef tallow, but not perilla or corn oil, promotion of rat prostate and intestinal carcinogenesis by 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl. *Jpn J Cancer Res*, 92, 1026-33.
- Munoz, S. F., Silva, R. A., Lamarque, A., Guzman, C. A. & Eynard, A. R. (1995) Protective capability of dietary Zizyphus mistol seed oil, rich in 18:3, n-3, on the development of two murine mammary gland adenocarcinomas with high or low metastatic potential., *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 53, 135-8.
- Nagata, C., Matsubara, T., Fujita, H., Nagao, Y., Shibuya, C., Kashiki, Y. & Shimizu, H. (2005) Associations of mammographic density with dietary factors in Japanese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14, 2877-80.
- Narisawa, T., Fukaura, Y., Yazawa, K., Ishikawa, C., Isoda, Y. & Nishizawa, Y. (1994) Colon cancer prevention with a small amount of dietary perilla oil high in α -linolenic acid in an animal model. *Cancer*, 73, 2069-75.
- Narisawa, T., Takahashi, M., Kotanagi, H., Kusaka, H., Yamazaki, Y., Koyama, H., Fukaura, Y., Nishizawa, Y., Kotsugai, M., Isoda, Y. & Et Al., (1991) Inhibitory effect of dietary perilla oil rich in the n-3 polyunsaturated fatty acid α -linolenic acid on colon carcinogenesis in rats. *Jpn J Cancer Res*, 82, 1089-96.
- Navarro, A., Diaz, M. P., Munoz, S. E., Lantieri, M. J. & Eynard, A. R. (2003) Characterization of meat consumption and risk of colorectal cancer in Cordoba, Argentina. *Nutrition*, 19, 7-10.

- Nelson, R. L., Tanure, J. C., Andrianopoulos, G., Souza, G. & Lands, W. E. (1988) A comparison of dietary fish oil and corn oil in experimental colorectal carcinogenesis. *Nutr Cancer*, 11, 215-20.
- Neuhouser, M. L., Barnett, M. J., Kristal, A. R., Ambrosone, C. B., King, I., Thornquist, M. & Goodman, G. (2007) (n-6) PUFA increase and dairy foods decrease prostate cancer risk in heavy smokers. *J Nutr*, 137, 1821-7.
- Newcomer, L. M., King, I. B., Wicklund, K. G. & Stanford, J. L. (2001) The association of fatty acids with prostate cancer risk. *Prostate*, 47, 262-8.
- Nkondjock, A., Shatenstein, B. & Ghadirian, P. (2003a) A case-control study of breast cancer and dietary intake of individual fatty acids and antioxidants in Montreal, Canada. *Breast*, 12, 128-35.
- Nkondjock, A., Shatenstein, B., Maisonneuve, P. & Ghadirian, P. (2003b) Assessment of risk associated with specific fatty acids and colorectal cancer among French-Canadians in Montreal: a case-control study. *Int J Epidemiol*, 32, 200-9.
- Noguchi, M., Minami, M., Yagasaki, R., Kinoshita, K., Earashi, M., Kitagawa, H., Taniya, T. & Miyazaki, I. (1997) Chemoprevention of DMBA-induced mammary carcinogenesis in rats by low-dose EPA et DHA. *Br J Cancer*, 75, 348-53.
- Norat, T., Bingham, S., Ferrari, P., Slimani, N., Jenab, M., Mazuir, M., Overvad, K., Olsen, A., Tjønneland, A., Clavel, F., Boutron-Ruault, M. C., Kesse, E., Boeing, H., Bergmann, M. M., Nieters, A., Linseisen, J., Trichopoulou, A., Trichopoulos, D., Tountas, Y., Berrino, F., Palli, D., Panico, S., Tumino, R., Vineis, P., Bueno-De-Mesquita, H. B., Peeters, P. H., Engeset, D., Lund, E., Skeie, G., Ardanaz, E., Gonzalez, C., Navarro, C., Quiros, J. R., Sanchez, M. J., Berglund, G., Mattisson, I., Hallmans, G., Palmqvist, R., Day, N. E., Khaw, K. T., Key, T. J., San Joaquin, M., Hemon, B., Saracchi, R., Kaaks, R. & Riboli, E. (2005) Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer et nutrition. *J Natl Cancer Inst*, 97, 906-916.
- Norat, T. & Riboli, E. (2003) Dairy products and colorectal cancer. A review of possible mechanisms et epidemiological evidence. *Eur J Clin Nutr*, 57, 1-17.
- Norrish, A. E., Skeaff, C. M., Arribas, G. L., Sharpe, S. J. & Jackson, R. T. (1999) Prostate cancer risk et consumption of fish oils: a dietary biomarker-based case-control study. *Br J Cancer*, 81, 1238-1242.
- Nothlings, U., Wilkens, L. R., Murphy, S. P., Hankin, J. H., Henderson, B. E. & Kolonel, L. N. (2005) Meat and fat intake as risk factors for pancreatic cancer: the multiethnic cohort study. *J Natl Cancer Inst*, 97, 1458-65.
- Oba, S., Shimizu, N., Nagata, C., Shimizu, H., Kametani, M., Takeyama, N., Ohnuma, T. & Matsushita, S. (2006a) The relationship between the consumption of meat, fat, and coffee and the risk of colon cancer: a prospective study in Japan. *Cancer Lett.*, 244, 260-267.
- Oh, K., Willett, W. C., Fuchs, C. S. & Giovannucci, E. (2005) Dietary marine n-3 fatty acids in relation to risk of distal colorectal adenoma in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14, 835-41.
- Olivo, S. E. & Hilakivi-Clarke, L. (2005) Opposing effects of prepubertal low- et high-fat n-3 polyunsaturated fatty acid diets on rat mammary tumorigenesis. *Carcinogenesis*, 26, 1563-72.
- Onogi, N., Okuno, M., Komaki, C., Moriwaki, H., Kawamori, T., Tanaka, T., Mori, H. & Muto, Y. (1996) Suppressing effect of perilla oil on azoxymethane-induced foci of colonic aberrant crypts in rats. *Carcinogenesis*, 17, 1291-6.
- Oshima, M., Takahashi, M., Oshima, H., Tsutsumi, M., Yazawa, K., Sugimura, T., Nishimura, S., Wakabayashi, K. & Taketo, M. M. (1995) Effects of docosahexaenoic acid (DHA) on intestinal polyp development in Apc delta 716 knockout mice. *Carcinogenesis*, 16, 2605-7.
- Pan, S. Y. & Desmeules, M. (2009) Energy intake, physical activity, energy balance, and cancer: epidemiologic evidence. *Methods Mol Biol*, 472, 191-215.
- Park, S. Y., Murphy, S. P., Wilkens, L. R., Henderson, B. E. & Kolonel, L. N. (2007) Fat and meat intake and prostate cancer risk: the multiethnic cohort study. *Int J Cancer*, 121, 1339-45.
- Park, S. Y., Wilkens, L. R., Henning, S. M., Le Marchand, L., Gao, K., Goodman, M. T., Murphy, S. P., Henderson, B. E. & Kolonel, L. N. (2008) Circulating fatty acids and prostate cancer risk in a nested case-control study: the Multiethnic Cohort. *Cancer Causes Control* 20, 211-23.
- Paulsen, J. E., Elvsaas, I. K., Steffensen, I. L. & Alexander, J. (1997) A fish oil derived concentrate enriched in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid as ethyl ester suppresses the formation and growth of intestinal polyps in the Min mouse. *Carcinogenesis*, 18, 1905-10.
- Paulsen, J. E., Stamm, T. & Alexander, J. (1998) A fish oil-derived concentrate enriched in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid as ethyl esters inhibits the formation and growth of aberrant crypt foci in rat colon. *Pharmacol Toxicol*, 82, 28-33.

- Petrik, M. B., Mcentee, M. F., Chiu, C. H. & Whelan, J. (2000a) Antagonism of arachidonic acid is linked to the antitumorigenic effect of dietary eicosapentaenoic acid in Apc(Min/+) mice. *J Nutr*, 130, 1153-8.
- Petrik, M. B., Mcentee, M. F., Johnson, B. T., Obukowicz, M. G. & Whelan, J. (2000b) Highly unsaturated (n-3) fatty acids, but not α -linolenic, conjugated linoleic or gamma-linolenic acids, reduce tumorigenesis in Apc(Min/+) mice. *J Nutr*, 130, 2434-43.
- Pham, H., Vang, K. & Ziboh, V. A. (2006) Dietary gamma-linolenate attenuates tumor growth in a rodent model of prostatic adenocarcinoma via suppression of elevated generation of PGE(2) et 5S-HETE. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 74, 271-82.
- Pham, T. M., Fujino, Y., Kubo, T., Ide, R., Tokui, N., Mizoue, T., Ogimoto, I., Matsuda, S. & Yoshimura, T. (2008) Fish intake and the risk of fatal prostate cancer: findings from a cohort study in Japan. *Public Health Nutr*, 1-5.
- Pierce, J. P., Natarajan, L., Cnaan, B. J., Parker, B. A., Greenberg, E. R., Flatt, S. W., Rock, C. L., Kealey, S., Al-Delaimy, W. K., Bardwell, W. A., Carlson, R. W., Emond, J. A., Faerber, S., Gold, E. B., Hajek, R. A., Hollenbach, K., Jones, L. A., Karanja, N., Madlensky, L., Marshall, J., Newman, V. A., Ritenbaugh, C., Thomson, C. A., Wasserman, L. & Stefanick, M. L. (2007) Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating et Living (WHEL) randomized trial. *JAMA*, 298, 289-98.
- Pietinen, P., Malila, N., Virtanen, M., Hartman, T. J., Tangrea, J. A., Albanes, D. & Virtamo, J. (1999) Diet and risk of colorectal cancer in a cohort of Finnish men. *Cancer Causes Control*, 10, 387-96.
- Platz, E. A., Leitzmann, M. F., Michaud, D. S., Willett, W. C. & Giovannucci, E. (2003) Interrelation of energy intake, body size, and physical activity with prostate cancer in a large prospective cohort study. *Cancer Res*, 63, 8542-8.
- Pollard, M. & Luckert, P. H. (1985) Promotional effects of testosterone and dietary fat on prostate carcinogenesis in genetically susceptible rats. *Prostate*, 6, 1-5.
- Pollard, M. & Luckert, P. H. (1986) Promotional effects of testosterone and high fat diet on the development of autochthonous prostate cancer in rats. *Cancer Lett*, 32, 223-7.
- Poole, E. M., Bigler, J., Whitton, J., Sibert, J. G., Kulmacz, R. J., Potter, J. D. & Ulrich, C. M. (2007) Genetic variability in prostaglandin synthesis, fish intake, and risk of colorectal polyps. *Carcinogenesis*, 28, 1259-63.
- Pour, P. M., Groot, K., Kazakoff, K., Anderson, K. & Schally, A. V. (1991) Effects of high-fat diet on the patterns of prostatic cancer induced in rats by N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine and testosterone. *Cancer Res*, 51, 4757-61.
- Prentice, R. L., Cnaan, B., Chlebowski, R. T., Patterson, R., Kuller, L. H., Ockene, J. K., Margolis, K. L., Limacher, M. C., Manson, J. E., Parker, L. M., Paskett, E., Phillips, L., Robbins, J., Rossouw, J. E., Sarto, G. E., Shikany, J. M., Stefanick, M. L., Thomson, C. A., Van Horn, L., Vitolins, M. Z., Wactawski-Wende, J., Wallace, R. B., Wassertheil-Smoller, S., Whitlock, E., Yano, K., Adams-Campbell, L., Anderson, G. L., Assaf, A. R., Beresford, S. A., Black, H. R., Brunner, R. L., Brzyski, R. G., Ford, L., Gass, M., Hays, J., Heber, D., Heiss, G., Hendrix, S. L., Hsia, J., Hubbell, F. A., Jackson, R. D., Johnson, K. C., Kotchen, J. M., Lacroix, A. Z., Lane, D. S., Langer, R. D., Lasser, N. L. & Henderson, M. M. (2006) Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*, 295, 629-42.
- Prentice, R. L., Thomson, C. A., Cnaan, B., Hubbell, F. A., Anderson, G. L., Beresford, S. A., Pettinger, M., Lane, D. S., Lessin, L., Yasmeen, S., Singh, B., Khandekar, J., Shikany, J. M., Satterfield, S. & Chlebowski, R. T. (2007) Low-fat dietary pattern and cancer incidence in the Women's Health Initiative Dietary Modification Randomized Controlled Trial. *J Natl Cancer Inst*, 99, 1534-43.
- Rajakangas, J., Basu, S., Salminen, I. & Mutanen, M. (2003) Adenoma growth stimulation by the trans-10, cis-12 isomer of conjugated linoleic acid (CLA) is associated with changes in mucosal NF-kappaB and cyclin D1 protein levels in the Min mouse. *J Nutr*, 133, 1943-8.
- Ramchurren, N. & Karmali, R. (1995) Effects of gamma-linolenic et dihomogamma-linolenic acids on 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 53, 95-101.
- Ramon, J. M., Bou, R., Romea, S., Alkiza, M. E., Jacas, M., Ribes, J. & Oromi, J. (2000) Dietary fat intake and prostate cancer risk: a case-control study in Spain. *Cancer Causes Control*, 11, 679-85.

- Rao, C. V., Hirose, Y., Indranie, C. & Reddy, B. S. (2001) Modulation of experimental colon tumorigenesis by types et amounts of dietary fatty acids. *Cancer Res*, 61, 1927-33.
- Rao, G. N., Ney, E. & Herbert, R. A. (2000) Effect of melatonin and linolenic acid on mammary cancer in transgenic mice with c-neu breast cancer oncogene. *Breast Cancer Res Treat*, 64, 287-96.
- Rasmussen, O., Lauszus, F. F., Christiansen, C., Thomsen, C. & Hermansen, K. (1996) Differential effects of saturated and monounsaturated fat on blood glucose and insulin responses in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*, 63, 249-53.
- Reddy, B. S. (1994) Chemoprevention of colon cancer by dietary fatty acids. *Cancer Metastasis Rev*, 13, 285-302.
- Reddy, B. S., Burill, C. & Rigotty, J. (1991) Effect of diets high in omega-3 and omega-6 fatty acids on initiation and postinitiation stages of colon carcinogenesis. *Cancer Res*, 51, 487-91.
- Reddy, B. S. & Maeura, Y. (1984) Tumor promotion by dietary fat in azoxymethane-induced colon carcinogenesis in female F344 rats: influence of amount and source of dietary fat. *J Natl Cancer Inst*, 72, 745-50.
- Reddy, B. S. & Maruyama, H. (1986a) Effect of dietary fish oil on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. *Cancer Res*, 46, 3367-70.
- Reddy, B. S. & Maruyama, H. (1986b) Effect of different levels of dietary corn oil and lard during the initiation phase of colon carcinogenesis in F344 rats. *J Natl Cancer Inst*, 77, 815-22.
- Reddy, B. S. & Sugie, S. (1988) Effect of different levels of omega-3 and omega-6 fatty acids on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Cancer Res*, 48, 6642-7.
- Rickard, S. E., Yuan, Y. V., Chen, J. & Thompson, L. U. (1999) Dose effects of flaxseed and its lignan on N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary tumorigenesis in rats. *Nutr Cancer*, 35, 50-7.
- Risch, H. A., Jain, M., Marrett, L. D. & Howe, G. R. (1994) Dietary fat intake and risk of epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*, 86, 1409-15.
- Ritchie, J. M., Vial, S. L., Fuortes, L. J., Robertson, L. W., Guo, H., Reedy, V. E. & Smith, E. M. (2005) Comparison of proposed frameworks for grouping polychlorinated biphenyl congener data applied to a case-control pilot study of prostate cancer. *Environ Res*, 98, 104-13.
- Robertson, D. J., Sandler, R. S., Haile, R., Tosteson, T. D., Greenberg, E. R., Grau, M. & Baron, J. A. (2005) Fat, fiber, meat and the risk of colorectal adenomas. *Am J Gastroenterol*, 100, 2789-95.
- Rohan, T. E., Howe, G. R., Burch, J. D. & Jain, M. (1995) Dietary factors and risk of prostate cancer: a case-control study in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control*, 6, 145-54.
- Rohrmann, S., Platz, E. A., Kavanaugh, C. J., Thuita, L., Hoffman, S. C. & Helzlsouer, K. J. (2007) Meat et dairy consumption et subsequent risk of prostate cancer in a US cohort study. *Cancer Causes Control*, 18, 41-50.
- Rose, D. P., Boyar, A. P. & Wynder, E. L. (1986) International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, et colon, et per capita food consumption. *Cancer*, 58, 2363-71.
- Rose, D. P. & Cohen, L. A. (1988) Effects of dietary menhaden oil et retinyl acetate on the growth of DU 145 human prostatic adenocarcinoma cells transplanted into athymic nude mice. *Carcinogenesis*, 9, 603-5.
- Rose, D. P. & Connolly, J. M. (1992) Dietary fat, fatty acids and prostate cancer. *Lipids*, 27, 798-803.
- Rose, D. P., Connolly, J. M. & Liu, X. H. (1995a) Effects of linoleic acid and gamma-linolenic acid on the growth and metastasis of a human breast cancer cell line in nude mice and on its growth and invasive capacity in vitro. *Nutr Cancer*, 24, 33-45.
- Rose, D. P., Connolly, J. M., Rayburn, J. & Coleman, M. (1995b) Influence of diets containing eicosapentaenoic or docosahexaenoic acid on growth and metastasis of breast cancer cells in nude mice. *J Natl Cancer Inst*, 87, 587-92.
- Rose, D. P., Connolly, J. M. & Coleman, M. (1996) Effect of omega-3 fatty acids on the progression of metastases after the surgical excision of human breast cancer cell solid tumors growing in nude mice. *Clin Cancer Res*, 2, 1751-6.
- Rose, D. P. & Connolly, J. M. (1997) Dietary fat and breast cancer metastasis by human tumor xenografts. *Breast Cancer Res Treat*, 46, 225-37.
- Saintot, M., Mathieu-Daude, H., Astre, C., Grenier, J., Simony-Lafontaine, J. & Gerber, M. (2002) Oxidant-antioxidant status in relation to survival among breast cancer patients. *Int J Cancer*, 97, 574-9.
- Sakaguchi, M., Hiramatsu, Y., Takada, H., Yamamura, M., Hioki, K., Saito, K. & Yamamoto, M. (1984) Effect of dietary unsaturated and saturated fats on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Res*, 44, 1472-7.

- Sakaguchi, M., Rowley, S., Kane, N., Imray, C., Davies, A., Jones, C., Newbold, M., Keighley, M. R., Baker, P. & Neoptolemos, J. P. (1990) Reduced tumour growth of the human colonic cancer cell lines COLO-320 et HT-29 in vivo by dietary n-3 lipids. *Br J Cancer*, 62, 742-7.
- Salazar-Martinez, E., Lazcano-Ponce, E., Sanchez-Zamorano, L. M., Gonzalez-Lira, G., Escudero, D. E. L. R. P. & Hernandez-Avila, M. (2005) Dietary factors and endometrial cancer risk. Results of a case-control study in Mexico. *Int J Gynecol Cancer*, 15, 938-45.
- Sanjoaquin, M. A., Appleby, P. N., Thorogood, M., Mann, J. I. & Key, T. J. (2004) Nutrition, lifestyle and colorectal cancer incidence: a prospective investigation of 10998 vegetarians and non-vegetarians in the United Kingdom. *Br J Cancer*, 90, 118-121.
- Schafer, M. & Werner, S. (2008) Cancer as an overheating wound: an old hypothesis revisited. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 9, 628-38.
- Schatzkin, A., Lanza, E., Corle, D., Lance, P., Iber, F., Caan, B., Shike, M., Weissfeld, J., Burt, R., Cooper, M. R., Kikendall, J. W. & Cahill, J. (2000) Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. *N Engl J Med*, 342, 1149-55.
- Schuurman, A. G., Van Den Brandt, P. A., Dorant, E., Brants, H. A. & Goldbohm, R. A. (1999a) Association of energy and fat intake with prostate carcinoma risk: results from The Netherlands Cohort Study. *Cancer*, 86, 1019-27.
- Schuurman, A. G., Van Den Brandt, P. A., Dorant, E. & Goldbohm, R. A. (1999b) Animal products, calcium and protein and prostate cancer risk in The Netherlands Cohort Study. *Br J Cancer*, 80, 1107-13.
- Selenskas, S. L., Ip, M. M. & Ip, C. (1984) Similarity between trans fat et saturated fat in the modification of rat mammary carcinogenesis. *Cancer Res*, 44, 1321-6.
- Senesse, P., Boutron-Ruault, M. C., Faivre, J., Chatelain, N., Belghiti, C. & Meance, S. (2002) Foods as risk factors for colorectal adenomas: a case-control study in Burgundy (France). *Nutr Cancer*, 44, 7-15.
- Senesse, P., Meance, S., Cottet, V., Faivre, J. & Boutron-Ruault, M. C. (2004) High dietary iron and copper and risk of colorectal cancer: a case-control study in Burgundy, France. *Nutr Cancer*, 49, 66-71.
- Severson, R. K., Nomura, A. M., Grove, J. S. & Stemmermann, G. N. (1989) A prospective study of demographics, diet, and prostate cancer among men of Japanese ancestry in Hawaii. *Cancer Res*, 49, 1857-60.
- Shannon, J., King, I. B., Moshofsky, R., Lampe, J. W., Gao, D. L., Ray, R. M. & Thomas, D. B. (2007) Erythrocyte fatty acids and breast cancer risk: a case-control study in Shanghai, China. *Am J Clin Nutr*, 85, 1090-7.
- Sieri, S., Krogh, V., Ferrari, P., Berrino, F., Pala, V., Thiebaut, A. C., Tjonneland, A., Olsen, A., Overvad, K., Jakobsen, M. U., Clavel-Chapelon, F., Chajes, V., Boutron-Ruault, M. C., Kaaks, R., Linseisen, J., Boeing, H., Nothlings, U., Trichopoulou, A., Naska, A., Lagiou, P., Panico, S., Palli, D., Vineis, P., Tumino, R., Lund, E., Kumle, M., Skeie, G., Gonzalez, C. A., Ardanaz, E., Amiano, P., Tormo, M. J., Martinez-Garcia, C., Quiros, J. R., Berglund, G., Gullberg, B., Hallmans, G., Lenner, P., Bueno-De-Mesquita, H. B., Van Duijnhoven, F. J., Peeters, P. H., Van Gils, C. H., Key, T. J., Crowe, F. L., Bingham, S., Khaw, K. T., Rinaldi, S., Slimani, N., Jenab, M., Norat, T. & Riboli, E. (2008) Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer et Nutrition. *Am J Clin Nutr*, 88, 1304-12.
- Siezen, C. L., Van Leeuwen, A. I., Kram, N. R., Luken, M. E., Van Kranen, H. J. & Kampman, E. (2005) Colorectal adenoma risk is modified by the interplay between polymorphisms in arachidonic acid pathway genes and fish consumption. *Carcinogenesis*, 26, 449-57.
- Siezen, C. L., Bueno-De-Mesquita, H. B., Peeters, P. H., Kram, N. R., Van Doeselaar, M. & Van Kranen, H. J. (2006) Polymorphisms in the genes involved in the arachidonic acid-pathway, fish consumption et the risk of colorectal cancer. *Int J Cancer*, 119, 297-303.
- Simon, J. A., Tanzman, J. S. & Sabate, J. (2007) Lack of effect of walnuts on serum levels of prostate specific antigen: a brief report. *J Am Coll Nutr*, 26, 317-20.
- Simonsen, N., Van't Veer, P., Strain, J. J., Martin-Moreno, J. M., Huttunen, J. K., Navajas, J. F., Martin, B. C., Thamm, M., Kardinaal, A. F., Kok, F. J. & Kohlmeier, L. (1998) Adipose tissue omega-3 and omega-6 fatty acid content and breast cancer in the EURAMIC study. European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, et Breast Cancer. *Am J Epidemiol*, 147, 342-52.
- Slattery, M. L., Caan, B. J., Potter, J. D., Berry, T. D., Coates, A., Duncan, D. & Edwards, S. L. (1997a) Dietary energy sources and colon cancer risk. *Am J Epidemiol*, 145, 199-210.

- Slattery, M. L., Caan, B. J., Potter, J. D., Berry, T. D., Coates, A., Duncan, D. & Edwards, S. L. (1997b) Dietary energy sources and colon cancer risk. *Am J Epidemiol*, 145, 199-210.
- Slattery, M. L., Potter, J. D., Duncan, D. M. & Berry, T. D. (1997c) Dietary fats and colon cancer: assessment of risk associated with specific fatty acids. *Int J Cancer*, 73, 670-7.
- Slattery, M. L., Benson, J., Ma, K. N., Schaffer, D. & Potter, J. D. (2001) Trans-fatty acids and colon cancer. *Nutr Cancer*, 39, 170-5.
- Smith-Warner, S. A., Ritz, J., Hunter, D. J., Albanes, D., Beeson, W. L., Van Den Brandt, P. A., Colditz, G., Folsom, A. R., Fraser, G. E., Freudenheim, J. L., Giovannucci, E., Goldbohm, R. A., Graham, S., Kushi, L. H., Miller, A. B., Rohan, T. E., Speizer, F. E., Virtamo, J. & Willett, W. C. (2002) Dietary fat and risk of lung cancer in a pooled analysis of prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 11, 987-92.
- Soel, S. M., Choi, O. S., Bang, M. H., Yoon Park, J. H. & Kim, W. K. (2007) Influence of conjugated linoleic acid isomers on the metastasis of colon cancer cells in vitro and in vivo. *J Nutr Biochem*, 18, 650-7.
- Sonoda, T., Nagata, Y., Mori, M., Miyanaga, N., Takashima, N., Okumura, K., Goto, K., Naito, S., Fujimoto, K., Hirao, Y., Takahashi, A., Tsukamoto, T., Fujioka, T. & Akaza, H. (2004) A case-control study of diet and prostate cancer in Japan: possible protective effect of traditional Japanese diet. *Cancer Sci*, 95, 238-242.
- Spaccarotella, K. J., Kris-Etherton, P. M., Stone, W. L., Bagshaw, D. M., Fishell, V. K., West, S. G., Lawrence, F. R. & Hartman, T. J. (2008) The effect of walnut intake on factors related to prostate and vascular health in older men. *J Nutr*, 7, 13-dernière page.
- Stemmermann, G. N., Nomura, A. M. & Heilbrun, L. K. (1984) Dietary fat and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res*, 44, 4633-7.
- Stolzenberg-Solomon, R. Z., Pietinen, P., Taylor, P. R., Virtamo, J. & Albanes, D. (2002) Prospective study of diet and pancreatic cancer in male smokers. *Am J Epidemiol*, 155, 783-792.
- Stripp, C., Overvad, K., Christensen, J., Thomsen, B. L., Olsen, A., Moller, S. & Tjonneland, A. (2003) Fish intake is positively associated with breast cancer incidence rate. *J Nutr*, 133, 3664-9.
- Sturmer, T., Glynn, R. J., Lee, I. M., Manson, J. E., Buring, J. E. & Hennekens, C. H. (1998) Aspirin use and colorectal cancer: post-trial follow-up data from the Physicians' Health Study. *Ann Intern Med*, 128, 713-20.
- Sundram, K., Khor, H. T., Ong, A. S. & Pathmanathan, R. (1989) Effect of dietary palm oils on mammary carcinogenesis in female rats induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *Cancer Res*, 49, 1447-51.
- Suzuki, I., Iigo, M., Ishikawa, C., Kuhara, T., Asamoto, M., Kunimoto, T., Moore, M. A., Yazawa, K., Araki, E. & Tsuda, H. (1997) Inhibitory effects of oleic and docosahexaenoic acids on lung metastasis by colon-carcinoma-26 cells are associated with reduced matrix metalloproteinase-2 et -9 activities. *Int J Cancer*, 73, 607-12.
- Suzuki, R., Yasui, Y., Kohno, H., Miyamoto, S., Hosokawa, M., Miyashita, K. & Tanaka, T. (2006) Catalpa seed oil rich in 9t,11t,13c-conjugated linolenic acid suppresses the development of colonic aberrant crypt foci induced by azoxymethane in rats. *Oncol Rep*, 16, 989-96.
- Takahashi, M., Minamoto, T., Yamashita, N., Yazawa, K., Sugimura, T. & Esumi, H. (1993) Reduction in formation and growth of 1,2-dimethylhydrazine-induced aberrant crypt foci in rat colon by docosahexaenoic acid. *Cancer Res*, 53, 2786-9.
- Takahashi, M., Minamoto, T., Yamashita, N., Kato, T., Yazawa, K. & Esumi, H. (1994) Effect of docosahexaenoic acid on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Lett*, 83, 177-84.
- Takahashi, M., Fukutake, M., Isoi, T., Fukuda, K., Sato, H., Yazawa, K., Sugimura, T. & Wakabayashi, K. (1997a) Suppression of azoxymethane-induced rat colon carcinoma development by a fish oil component, docosahexaenoic acid (DHA). *Carcinogenesis*, 18, 1337-42.
- Takahashi, M., Totsuka, Y., Masuda, M., Fukuda, K., Oguri, A., Yazawa, K., Sugimura, T. & Wakabayashi, K. (1997b) Reduction in formation of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP)-induced aberrant crypt foci in the rat colon by docosahexaenoic acid (DHA). *Carcinogenesis*, 18, 1937-41.
- Takata, T., Minoura, T., Takada, H., Sakaguchi, M., Yamamura, M., Hioki, K. & Yamamoto, M. (1990) Specific inhibitory effect of dietary eicosapentaenoic acid on N-nitroso-N-methylurea-induced mammary carcinogenesis in female Sprague-Dawley rats. *Carcinogenesis*, 11, 2015-9.
- Takeshita, M., Ueda, H., Shirabe, K., Higuchi, Y. & Yoshida, S. (1997) Lack of promotion of colon carcinogenesis by high-oleic safflower oil. *Cancer*, 79, 1487-93.

- Takezaki, T., Hirose, K., Inoue, M., Hamajima, N., Yatabe, Y., Mitsudomi, T., Sugiura, T., Kuroishi, T. & Tajima, K. (2001) Dietary factors and lung cancer risk in Japanese: with special reference to fish consumption and adenocarcinomas. *Br J Cancer*, 84, 1199-206.
- Takezaki, T., Inoue, M., Kataoka, H., Ikeda, S., Yoshida, M., Ohashi, Y., Tajima, K. & Tominaga, S. (2003) Diet and lung cancer risk from a 14-year population-based prospective study in Japan: with special reference to fish consumption. *Nutr Cancer*, 45, 160-7.
- Talamini, R., Franceschi, S., La Vecchia, C., Serraino, D., Barra, S. & Negri, E. (1992) Diet and prostatic cancer: a case-control study in northern Italy. *Nutr Cancer*, 18, 277-86.
- Tang, Z. C., Shivapurkar, N., Frost, A. & Alabaster, O. (1996) The effect of dietary fat on the promotion of mammary and colon cancer in a dual-organ rat carcinogenesis model. *Nutr Cancer*, 25, 151-9.
- Tavani, A., Pelucchi, C., Parpinel, M., Negri, E., Franceschi, S., Levi, F. & La Vecchia, C. (2003) n-3 polyunsaturated fatty acid intake and cancer risk in Italy and Switzerland. *Int J Cancer*, 105, 113-6.
- Terry, P., Bergkvist, L., Holmberg, L. & Wolk, A. (2001a) No association between fat and fatty acids intake and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 10, 913-4.
- Terry, P., Lichtenstein, P., Feychting, M., Ahlbom, A. & Wolk, A. (2001b) Fatty fish consumption and risk of prostate cancer. *Lancet*, 357, 1764-6.
- Theodoratou, E., McNeill, G., Cetnarskyj, R., Farrington, S. M., Tenesa, A., Barnetson, R., Porteous, M., Dunlop, M. & Campbell, H. (2007a) Dietary fatty acids and colorectal cancer: a case-control study. *Am J Epidemiol*, 166, 181-95.
- Thiebaut, A. C. & Clavel-Chapelon, F. (2001) Fat consumption and breast cancer: preliminary results from the E3N-Epic cohort [in French]. *Bull Cancer*, 88, 954-8.
- Thiebaut, A. C., Kipnis, V., Chang, S. C., Subar, A. F., Thompson, F. E., Rosenberg, P. S., Hollenbeck, A. R., Leitzmann, M. & Schatzkin, A. (2007) Dietary fat and postmenopausal invasive breast cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort. *J Natl Cancer Inst*, 99, 451-62.
- Thompson, H., Zhu, Z., Banni, S., Darcy, K., Loftus, T. & Ip, C. (1997) Morphological and biochemical status of the mammary gland as influenced by conjugated linoleic acid: implication for a reduction in mammary cancer risk. *Cancer Res*, 57, 5067-72.
- Thompson, L. U., Rickard, S. E., Orcheson, L. J. & Seidl, M. M. (1996) Flaxseed and its lignan and oil components reduce mammary tumor growth at a late stage of carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 17, 1373-6.
- Tiemersma, E. W., Kampman, E., Bueno De Mesquita, H. B., Bunschoten, A., Van Schothorst, E. M., Kok, F. J. & Kromhout, D. (2002) Meat consumption, cigarette smoking, and genetic susceptibility in the etiology of colorectal cancer: results from a Dutch prospective study. *Cancer Causes Control*, 13, 383-93.
- Tontonoz, P. & Spiegelman, B. M. (2008) Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma. *Annu Rev Biochem*, 77, 289-312.
- Toriyama-Baba, H., Iigo, M., Asamoto, M., Iwahori, Y., Park, C. B., Han, B. S., Takasuka, N., Kakizoe, T., Ishikawa, C., Yazawa, K., Araki, E. & Tsuda, H. (2001) Organotropic chemopreventive effects of n-3 unsaturated fatty acids in a rat multi-organ carcinogenesis model. *Jpn J Cancer Res*, 92, 1175-83.
- Tsuzuki, T., Igarashi, M. & Miyazawa, T. (2004) Conjugated eicosapentaenoic acid (EPA) inhibits transplanted tumor growth via membrane lipid peroxidation in nude mice. *J Nutr*, 134, 1162-6.
- Turpeinen, A. M., Mutanen, M., Aro, A., Salminen, I., Basu, S., Palmquist, D. L. & Griinari, J. M. (2002) Bioconversion of vaccenic acid to conjugated linoleic acid in humans. *Am J Clin Nutr*, 76, 504-10.
- Tuyns, A. J., Haelterman, M. & Kaaks, R. (1987) Colorectal cancer and the intake of nutrients: oligosaccharides are a risk factor, fats are not. A case-control study in Belgium. *Nutr Cancer*, 10, 181-96.
- Tuyns, A. J., Kaaks, R. & Haelterman, M. (1988) Colorectal cancer and the consumption of foods: a case-control study in Belgium. *Nutr Cancer*, 11, 189-204.
- Tzonou, A., Signorello, L. B., Laggiou, P., Wu, J., Trichopoulos, D. & Trichopoulou, A. (1999) Diet and cancer of the prostate: a case-control study in Greece. *Int J Cancer*, 80, 704-8.
- Vatten, L. J., Bjerve, K. S., Andersen, A. & Jellum, E. (1993) Polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and risk of breast cancer: a case-control study from the Janus serum bank in Norway. *Eur J Cancer*, 29A, 532-8.
- Veierod, M. B., Laake, P. & Thelle, D. S. (1997) Dietary fat intake and risk of lung cancer: a prospective study of 51,452 Norwegian men and women. *Eur J Cancer Prev.*, 6, 540-9.

- Verhoeven, D. T., Assen, N., Goldbohm, R. A., Dorant, E., Van 'T Veer, P., Sturmans, F., Hermus, R. J. & Van Den Brandt, P. A. (1997) Vitamins C and E, retinol, beta-carotene and dietary fibre in relation to breast cancer risk: a prospective cohort study. *Br J Cancer*, 75, 149-55.
- Vinikoor, L. C., Schroeder, J. C., Millikan, R. C., Satia, J. A., Martin, C. F., Ibrahim, J., Galanko, J. A. & Sandler, R. S. (2008) Consumption of trans-fatty acids and its association with colorectal adenomas. *Am J Epidemiol*, 168, 289-97.
- Visonneau, S., Cesano, A., Tepper, S. A., Scimeca, J. A., Santoli, D. & Kritchevsky, D. (1997) Conjugated linoleic acid suppresses the growth of human breast adenocarcinoma cells in SCID mice. *Anticancer Res*, 17, 969-73.
- Voorrips, L. E., Brants, H. A., Kardinaal, A. F., Hiddink, G. J., Van Den Brandt, P. A. & Goldbohm, R. A. (2002) Intake of conjugated linoleic acid, fat, and other fatty acids in relation to postmenopausal breast cancer: the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Am J Clin Nutr*, 76, 873-82.
- Wakai, K., Tamakoshi, K., Date, C., Fukui, M., Suzuki, S., Lin, Y., Niwa, Y., Nishio, K., Yatsuya, H., Kondo, T., Tokudome, S., Yamamoto, A., Toyoshima, H. & Tamakoshi, A. (2005) Dietary intakes of fat and fatty acids and risk of breast cancer: a prospective study in Japan. *Cancer Sci*, 96, 590-9.
- Wakai, K., Hirose, K., Matsuo, K., Ito, H., Kuriki, K., Suzuki, T., Kato, T., Hirai, T., Kanemitsu, Y. & Tajima, K. (2006a) Dietary risk factors for colon and rectal cancers: a comparative case-control study. *J Epidemiol*, 16, 125-35.
- Wallström, P., Bjartell, A., Gullberg, B., Olsson, H. & Wirfalt, E. (2007) A prospective study on dietary fat and incidence of prostate cancer (Malmö, Sweden). *Cancer Causes Control*, 18, 1107-21.
- Wang, J., John, E. M., Horn-Ross, P. L. & Ingles, S. A. (2008) Dietary fat, cooking fat, and breast cancer risk in a multiethnic population. *Nutr Cancer*, 60, 492-504.
- Wark, P. A., Van Der, K. W., Ploemacher, J., Van Muijen, G. N., Mulder, C. J., Weijnenberg, M. P., Kok, F. J. & Kampman, E. (2006) Diet, lifestyle and risk of K-ras mutation-positive and -negative colorectal adenomas. *Int J Cancer*, 119, 398-405.
- Weijnenberg, M. P., Luchtenborg, M., De Goeij, A. F., Brink, M., Van Muijen, G. N., De Bruine, A. P., Goldbohm, R. A. & Van Den Brandt, P. A. (2007) Dietary fat and risk of colon and rectal cancer with aberrant MLH1 expression, APC or KRAS genes. *Cancer Causes Control*, 18, 865-79.
- Whelan, J., Petrik, M. B., Mcentee, M. F. & Obukowicz, M. G. (2002) Dietary EPA reduces tumor load in ApcMin/+ mice by altering arachidonic acid metabolism, but conjugated linoleic acid, gamma- and alpha-linolenic acids have no effect. *Adv Exp Med Biol*, 507, 579-84.
- Willett, W. C., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Rosner, B. A. & Speizer, F. E. (1990) Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med*, 323, 1664-72.
- Williams, C. M. & Maunder, K. (1994) The influence of dietary fatty acid composition on N-ethyl-N-nitrosourea-induced mammary tumour incidence in the rat and on the composition of inositol-et ethanolamine-phospholipids of normal and tumour mammary tissue. *Br J Nutr*, 71, 543-52.
- Williams, D., Verghese, M., Walker, L. T., Boateng, J., Shackelford, L. & Chawan, C. B. (2007) Flax seed oil and flax seed meal reduce the formation of aberrant crypt foci (ACF) in azoxymethane-induced colon cancer in Fisher 344 male rats. *Food Chem Toxicol*, 45, 153-9.
- Wirfalt, E., Vessby, B., Mattisson, I., Gullberg, B., Olsson, H. & Berglund, G. (2004) No relations between breast cancer risk and fatty acids of erythrocyte membranes in postmenopausal women of the Malmo Diet Cancer cohort (Sweden). *Eur J Clin Nutr*, 58, 761-70.
- Wolk, A., Larsson, S. C., Johansson, J. E. & Ekman, P. (2006) Long-term fatty fish consumption and renal cell carcinoma incidence in women. *JAMA*, 296, 1371-6.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (2007) Food nutrition, Physical activity et the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR.
- Wynder, E. L., Cohen, L. A., Muscat, J. E., Winters, B., Dwyer, J. T. & Blackburn, G. (1997) Breast cancer: weighing the evidence for a promoting role of dietary fat. *J Natl Cancer Inst*, 89, 766-75.
- Xu, M. & Dashwood, R. H. (1999) Chemoprevention studies of heterocyclic amine-induced colon carcinogenesis. *Cancer Lett*, 143, 179-83.
- Xu, W. H., Matthews, C. E., Xiang, Y. B., Zheng, W., Ruan, Z. X., Cheng, J. R., Gao, Y. T. & Shu, X. O. (2005) Effect of adiposity and fat distribution on endometrial cancer risk in Shanghai women. *Am J Epidemiol*, 161, 939-47.

- Xu, W. H., Dai, Q., Xiang, Y. B., Zhao, G. M., Ruan, Z. X., Cheng, J. R., Zheng, W. & Shu, X. O. (2007) Nutritional factors in relation to endometrial cancer: a report from a population-based case-control study in Shanghai, China. *Int J Cancer*, 120, 1776-81.
- Yang, C. X., Takezaki, T., Hirose, K., Inoue, M., Huang, X. E. & Tajima, K. (2003a) Fish consumption and colorectal cancer: a case-reference study in Japan. *Eur J Cancer Prev*, 12, 109-15.
- Yang, H., Holcroft, J., Glickman, B. W. & De Boer, J. G. (2003b) Conjugated linoleic acid inhibits mutagenesis by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine in the prostate of Big Blue rats. *Mutagenesis*, 18, 195-200.
- Yaquob, P. & Calder, P. C. (2007) Fatty acids and immune function: new insights into mechanisms. *Br J Nutr*, 98 Suppl 1, S41-5.
- Yasui, Y., Suzuki, R., Kohno, H., Miyamoto, S., Beppu, F., Hosokawa, M., Miyashita, K. & Tanaka, T. (2007) 9trans,11trans conjugated linoleic acid inhibits the development of azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Nutr Cancer*, 59, 82-91.
- Zhou, S. B., Wang, G. J., Zhu, Y. & Chen, B. Q. (2000) Effect of dietary fatty acids on colon tumorigenesis induced by methyl nitrosourea in rats. *Biomed Environ Sci*, 13, 105-16.
- Zu, H. X. & Schut, H. A. (1992) Inhibition of 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline-DNA adduct formation in CDF1 mice by heat-altered derivatives of linoleic acid. *Food Chem Toxicol*, 30, 9-16.

5.4. Autres pathologies

Ce chapitre concerne d'autres maladies que celles évoquées précédemment, pour lesquels des données sur le rôle des AG dans leur survenue ou dans leur évolution sont disponibles. Il n'est pas exhaustif.

Dans la mesure où les AG s'incorporent dans les phospholipides des membranes cellulaires, il n'est pas surprenant qu'il existe une telle ubiquité ; les AGPI n-6 et n-3 ayant des rôles structurels et fonctionnels spécifiques, ils sont particulièrement étudiés.

Sont abordés de façon inégale les relations entre :

- AG et maladies oculaires (dégénérescence maculaire liée à l'âge, cataracte, œil sec, glaucome) – sauf vision néo-natale ;
- AG et maladies respiratoires ;
- AG et maladies ostéo-articulaires ;
- AG et maladies du tube digestif ;
- AG et fertilité masculine / féminine.

5.4.1. AG et pathologies oculaires

a) Dégénérescence maculaire liée à l'âge

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une affection dégénérative ophtalmologique, première cause de perte de vision dans les pays développés. Elle survient préférentiellement chez les sujets âgés. Il y aurait 606 000 cas de DMLA en France dont les 2/3 chez les femmes (plus nombreuses parmi les personnes âgées).

Parmi les multiples facteurs de risque, ont été identifiés des facteurs génétiques (gène de l'apolipoprotéine E et facteurs H du complément, iris clair), l'âge, le tabagisme, des facteurs de risque cardiovasculaires, des facteurs nutritionnels (Desmettre et Lecerf, 2005b, Desmettre et al., 2004). Les facteurs nutritionnels ne se réduisent pas aux AG : le rôle de la lutéine et de la zéaxanthine, constituants du pigment maculaire et d'origine alimentaire, et celui de certains nutriments antioxydants est bien étayé.

Le rôle des lipides repose sur plusieurs types d'arguments :

Données expérimentales et physiopathologiques

La rétine est particulièrement riche en AGPI-LC n-3 et en particulier en DHA, notamment au niveau des disques des segments externes des photorécepteurs qui sont en renouvellement lors du cycle visuel permanent. Un déficit en AGPI-LC n-3 de quelques semaines chez l'animal réduit l'amplitude de l'onde b sur l'électrorétinogramme et donc altère la fonction visuelle. Le DHA, en modifiant favorablement les propriétés biologiques des membranes et leur fluidité, permet les changements de conformation de la rhodopsine durant les processus conduisant à la transduction visuelle.

Comme pour la plupart des nutriments, les lipides sont impliqués de manière favorable ou défavorable, selon leur nature et leur quantité, dans la DMLA et les autres maladies oculaires (SanGiovanni et Chew, 2005) :

- les premières étapes de développement de la DMLA impliquant les lipides conduisent à la formation de drüsen séreux ; il s'agit de dépôts lipidiques dans la

rétine, au niveau de la face interne de la membrane de Bruch adjacente à l'épithélium pigmentaire ;

- dans des modèles animaux une alimentation hyperlipidique conduit à des lésions proches de celles observées dans la DMLA ;
- la présence de l'allèle $\epsilon 4$ déterminant du phénotype de l'Apo E (E4 E3 / E2 E3 / E4 E4) est associée à une réduction très marquée du risque de DMLA (4,8 fois plus faible) (Souied et al., 1998).

In vitro, les photorécepteurs survivent plus longtemps en présence de DHA qu'en son absence. De plus, le DHA réduit considérablement le taux d'apoptose cellulaire des photorécepteurs par préservation de l'activité mitochondriale. Ce rôle s'explique probablement par la capacité des cellules de l'épithélium pigmentaire à produire la neuroprotectine D₁, à partir du DHA.

Par ailleurs, le DHA jouerait un rôle antioxydant et maintiendrait ainsi l'intégrité des membranes lipidiques dans la rétine.

Il exerce également un effet antiangiogénique au niveau de la vascularisation rétinienne, ce qui pourrait s'opposer à la prolifération des néovaisseaux (Connor et al., 2007).

Enfin, il augmente l'activité de la lipase lysosomiale de l'épithélium pigmentaire permettant d'hydrolyser les lipides et d'éviter leur accumulation au niveau de la membrane de Bruch.

L'augmentation de l'apport en DHA chez l'animal augmente son taux dans les segments externes des photorécepteurs rétiniens et au niveau des terminaisons synaptiques.

Données épidémiologiques

Des études écologiques montrent que dans des pays tels que le Japon où la consommation de poisson, source principale de DHA, est élevée il existait, jusqu'à récemment, une moindre prévalence de la DMLA, avec des formes exsudatives sans drüsen. De même en Islande, pays très consommateur de poisson gras, les formes exsudatives avec drüsen sont rares et les formes atrophiques fréquentes (Jonasson et al., 2005, Jonasson et al., 2003, Jonasson et Thordarson, 1987).

Plusieurs études épidémiologiques, non écologiques, (Arnarsson et al., 2006, Augood et al., 2008, Cho et al., 2001, Chong et al., 2009, Chua et al., 2006, Delcourt et al., 2007, Heuberger et al., 2001, Mares-Perlman et al., 1995b, SanGiovanni et al., 2007, Seddon et al., 2003, Seddon et al., 2006, Seddon et al., 2001, Smith et al., 2000, Soueid et al., 2006, Tan et al., 2009, SanGiovanni et al., 2009) ont confirmé le rôle des lipides, et en particulier des AGPI, dans le développement de la DMLA. Les tableaux ci-dessous présentent ces études sous forme synthétique : études transversales (**Tableau 15**), études cas témoins (**Tableau 16**), études prospectives (**Tableau 17**) et études sur la progression (**Tableau 18**).

L'analyse des études épidémiologiques montre une corrélation positive entre le développement de la DMLA et l'apport lipidique total (Cho et al., 2001, Chua et al., 2006, Seddon et al., 2003, Seddon et al., 2001), l'apport d'AGS (Mares-Perlman et al., 1995b), d'AGMI (Seddon et al., 2003, Seddon et al., 2001, Smith et al., 2000) ou d'AG *trans* (Seddon et al., 2003, Seddon et al., 2001, Chong et al., 2009).

En ce qui concerne les AGPI, quelques études montrent une corrélation positive entre le développement de la DMLA et les AGPI n-6 totaux, l'acide linoléique et l'acide arachidonique (Seddon et al., 2003, Seddon et al., 2006, Seddon et al., 2001). Une seule étude montre une association positive avec l'acide α -linoléique (Cho et al., 2001).

Tableau 15. Etudes transversales.

Référence	Nombre	Age	Facteur nutritionnel	STADE	OR	IC	P (tendance)	Ajustement
Beaver Dam Eye Study (Mars-Perlman et al., 1995)	1968	45-84	Poisson	DMLA précoce	0,90	0,60 - 1,30	NS	Age Consommation d'alcool Caroténoïdes, Vit C, Vit E suppléments, tabac, IMC, sexe, diabète, HTA, MCV
			Acide linoléique		1,1	0,7 - 1,60	NS	
			AG saturés		1,8	1,2 - 2,70	P < 0,01	
			Poisson	DMLA tardive	0,80	0,20 - 2,50	NS	
Nahnes (Herberger et al., 2001)	7405	40-79	Poisson	DMLA précoce	1,00	0,70 - 1,40	NS	Race, âge, couleur yeux, activité physique
			Lipides		1,70	0,8 - 3,6	NS	
			Poisson	DMLA tardive	0,40	0,20 - 1,20	NS	
			Lipides		0,70	0,20 - 2,60	NS	
Polanut Study (Delcourt et al., 2007)	812	> 60	Lipides totaux		4,74	1,32 - 17,0	0,007	Age, sexe, IMC, tabac, MCV
			AG saturés		2,70	0,94 - 7,8	0,04	
			AG monoinsaturés		3,50	1,09 - 11,2	0,03	
			AG polyinsaturés		1,02	0,29 - 3,53	NS	
			Poisson gras		0,42	0,21 - 0,83	0,01	

IMC : Indice de Masse Corporelle ; HTA : Hypertension artérielle ; MCV : Maladie cardiovasculaire

Tableau 16. Etudes cas-témoins.

Référence	Nombre	Âge/sexe	Facteur nutritionnel	OR	IC	P (tendance)	Ajustement	
Eye disease Case control study (Seddon et al., 2001)	349/504	55 - 80	Lipides	1,93		0,04	Age, sexe, clinique, *éducation, apport en caroténoïdes, PAS, activité physique, alcool, IMC, tabac, énergie	
				1,44*	0,83 – 2,47	NS		
			Graisses végétales	2,26		0,003		
				2,22*	1,32 – 3,74	0,007		
			AGMI	2,27		0,001		
				1,71*	1,00 – 2,94	0,003		
			AGPI	2,03		0,009		
				1,86*	1,11 – 3,14	0,03		
			Acide linoléique	5 ^{ème} quintile = 10,1 g	2,19			0,004
					2,00*	1,19 – 3,37		0,02
			AG Trans		1,49			0,05
					1,14*	0,68 – 1,91		NS
			AGPI n-3 LC	5 ^{ème} quintile = 1,16 g	0,59			0,01
					0,75*	0,44 – 1,25		NS
			AGPI n-3 LC	A linoléique	0,62	0,29 – 1,29		0,01
	≤ 5,5 g.j ⁻¹	0,61	0,26 – 1,42	0,05				
	A linoléique	0,63	0,34 – 1,16	NS				
	> 5,6 g.j ⁻¹	0,78	0,39 – 1,56	NS				
	Poisson	0,68	0,47 – 0,98	0,02				
	≥ 2 fois/sem par rapport / < 1 fois/sem	0,86	0,58 – 1,27	NS				
	à moins d'1 fois/sem a linoléique	0,54	0,30 – 0,96	0,02				
		≤5,5 g.j ⁻¹ a linoléique	0,60	0,32 – 1,14	0,05			
		/ > 5,6 g.j ⁻¹	0,82	0,51 – 1,34	NS			
			1,08	0,64 – 1,83	NS			
US Twin Study of AMD (Seddon et al., 2006)	681 222/459	Hommes	Poisson ≥ 2 fois/sem	0,63	0,41 – 0,97	0,03	Éducation, tabac, IMC, PA, MCV, calories, protéines, alcool, activité physique, β- carotène * ⊕ zinc, Vit C, Vit E	
			par rapport à moins d'1 fois/sem	0,64*	0,41 – 1,00	0,04		
			AGPI n-3	0,56	0,33 – 0,94	0,01		
			(4 ^{ème} quartile=0,35 g.j ⁻¹)	0,55*	0,32 – 0,95	0,02		
			Acide linoléique	1,56	0,79 – 3,08	NS		
			(4 ^{ème} quartile=18,5 g.j ⁻¹)	1,46*	0,72 – 2,96	NS		
			AGPI n-3					
Acide linoléique	0,30	0,12 – 0,74	0,002					
	≤ 11,79 g.j ⁻¹	0,23*	0,09 – 0,57	< 0,001				
	Acide linoléique	0,85	0,41 – 1,77	NS				
	≥ 11,8 g.j ⁻¹	1,07*	0,46 – 2,50	NS				

Tableau 16. Etudes cas-témoins (suite).

	Nombre	Âge/sexe	Facteur nutritionnel	OR	IC	P (tendance)	Ajustement
AREDS (AREDS 2007)	4519 group, Formes néo vasculaires	60-80	Acide arachidonique	1,54	1,04-2,29	0,03	Lipides, âge, sexe, IMC, éducation, anomalies de la réfraction, race, tabac, HTA, opacité cristallinienne, alcool, apports en lutéine et zéaxanthine
			AGPI n-3 LC (5 ^{ème} quintile = 0,24 g)	0,61	0,41-0,90	0,01	
			EPA (5 ^{ème} quintile = 0,10 g)	0,75	0,52 – 1,08	0,05	
			DHA (5 ^{ème} quintile = 0,13 g)	0,54	0,36-0,80	0,004	
			Poisson total	0,61	0,37-1,00	0,01	
			baked/boil	0,65	0,45-0,93	0,02	
Smith et al., 200	228/2915	DMLA précoce	Poisson	0,65	0,34 - 1,23	NS	Age, sexe, tabac, antécédents familiaux de MLA
			AGMI	1,48	0,39 - 1,46	NS	
		DMLA tardive	Poisson	0,24	0,07 - 0,82	NS	
			AGMI	1,22	0,12 - 1,68	NS	
EUREYE (Augood et al., 2008)	105/2170 H. F. > 65 ans	DMLA néovasculaire	Poisson gras				Age, sexe, tabac, diabète, aspirine, apport énergétique
			> 1 fois/sem	0,47	0,33 – 0,68	0,002	
			1 fois/sem	0,50	0,28 – 0,88	0,02	
			DHA 4 ^{ème} quartile 0,20 g.j ⁻¹	0,32	0,12 – 0,87	0,01	
			EPA 4 ^{ème} quartile 0,10 g.j ⁻¹	0,29	0,11 – 0,73	0,01	
			EPA + DHA 4 ^{ème} quartile 0,30 g.j ⁻¹	0,31	0,12 – 0,79	0,004	

	nombre	Stade DMLA	ou type AG des lipides plasmatiques	% d'AG des lipides plasmatiques des cas	% d'AG des lipides plasmatiques des témoins	p (différence entre groupes)
NAT 2 (Souied et al., 2006)	298/2030	DMLA exsudative	AGMI	24,9 %	20,4 %	< 0,0001
			AGPI n-6	32,4 %	37,2 %	< 0,0001
			AGPI n-3	2,34 %	3,06 %	< 0,0001
			DHA	1,28 %	1,89 %	< 0,0001

IMC: Indice de Masse Corporelle ; PA : Pression Artérielle ; MCV : Maladie Cardiovasculaire ; HTA : Hypertension Artérielle ; MLA : Maculopathie liée à l'âge

Tableau 17. Etudes prospectives.

	Nombre	Age	Durée suivi		RR	IC	P (tendance)	Ajustement
Nurses health study et Health Professionals Follow Up (Cho et al., 2001)	42743 F	> 50	12 ans	Lipides totaux	1,54	1,17-2,01	0,008	Âge, sexe, tabac, IMC, L et Z, énergie, activité physique, THS, alcool, profession
	29746 H	> 50	10 ans	Acide α linoléique	1,49	1,19-1,94	0,0009	
				DHA 0,31 g.j ⁻¹ (F) à 0,70 0,41 g.j ⁻¹ (H)		0,52-0,93	0,05	
				Poisson	0,65	0,46-0,91	0,009	
Blue Montains Eye Study (Chua et al., 2006)	2335	> 49	5 ans	Lipides totaux (quintile bas)	1,71	1,11 – 2,64	0,05	Age, sexe, tabac, Vit C
				AGPI ω 3 LC (quintile bas)	1,51	0,93-2,33	NS	
				(quintile haut)	0,18	0,02-1,38	NS	
				A α linoléique (quintile bas)	1,48	0,96 – 2,28	NS	
				Poisson \geq 1fois/sem				
				/ < 1 fois/mois	0,58	0,37-0,90	0,05	
\geq 3 fois/sem								
/ < 1 fois/mois	0,25	0,06-1,00	0,05					
Reykjavik Eye Study (Arnarsson et al., 2006)	846	> 50	5 ans	Hareng < 1 fois/mois par rapport à 1-2 fois/2 sem	1,57	1,01 – 2,43	0,05	
				par rapport à \geq 2 fois/sem	1,64	1,00 – 2,68	0,05	
Melbourne Collaborative Cohort Study (Chong et al., 2009)	6734	58-69 ans	12 ans	AG trans	1,72	0,92 – 3,37	0,02	
				AGPI n-3 (4 ^{ème} quartile 1,4 g.j ⁻¹)	0,85	0,71 – 1,02	0,05	
				Huile d'olive	0,48	0,22 – 1,04	0,03	

	Nombre	Age	Durée	Stade et type de DMLA	Facteur nutritionnel	RR	IC	p (tendance)	Ajustement
Blue Montains Eye Study (Tan et al., 2009)	3854 en base 2454	> 49 ans	5 ans et 10 ans	précoce	AGPI ω3LC 4 ^{ème} quartile : 1,48g	0,63	0,42 – 0,95	0,04	Âge, sexe, tabac
					AGPI ω3LC				
					• si acide linoléique < 6,2 g.j ⁻¹				
					AGPI ω3LC 3 ^{ème} quartile	0,50	0,29 – 0,86	0,01	
					AGPI ω3LC 4 ^{ème} quartile	0,48	0,27 – 0,85	0,01	
					• si acide linoléique > 7,9 g.j ⁻¹				
					AGPI ω3LC 3 ^{ème} quartile	0,98		NS	
					AGPI ω3LC 4 ^{ème} quartile	1,08		NS	
					POISSON				
					1 fois/sem par rapport à < 1 fois/sem	0,69	0,49 – 0,98		
					POISSON				
					• si acide linoléique < 6,2 g.j ⁻¹				
					Poisson 1 fois/sem par rapport à < 1 fois/sem	0,57	0,49 – 0,98		
Poisson ≥ 2 fois/sem par rapport à <1 fois/sem	0,59	0,36 – 0,90							
• si acide linoléique > 7,9 g.j ⁻¹									
1 fois/sem par rapport à < 1 fois/sem	0,95	0,55-1,65	NS						
≥ 2 fois/sem par rapport à < 1 fois/sem	0,94	0,52-1,62	NS						
précoce									
Noix (1 à 2 portions/sem) par rapport à moins de 1 fois/sem	0,65	0,47-0,91							

L et Z : Lutéine et Zeaxanthine ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; THS : Traitement Hormonal Substitutif

Tableau 18. Etudes sur la progression.

	Nombre	Age		RR	IC	P (tendance)	ajustement	
Progression of age related macular degeneration study (Seddon et al., 2003)	261	> 60	Progression	Lipides totaux	2,90	1,15 – 7,32	0,01	Age, sexe, éducation, tabac, IMC, PAS, MCV, énergie, protéines, βcarotène, alcool, activité physique, zinc, Vit C, Vit E
				Graisses animales	2,29	0,91 - 5,72	NS (0,09)	
				Graisses végétales	3,82	1,58 - 9,28	0,003	
				AGS	2,09	0,83 – 5,28	NS (0,08)	
				AGMI	2,21	0,90 – 5,47	0,04	
				AGPI	2,28	1,04 – 4,99	0,04	
				AG Trans	2,39	1,10 – 5,17	0,008	
				Poisson	0,36	0,14 – 0,95 0,82 – 4,91	0,045 (si acide linoléique $\leq 4,9 \text{ g} \cdot \text{j}^{-1}$) NS (si acide linoléique $> 4,9 \text{ g} \cdot \text{j}^{-1}$)	
Age related eye disease study (Sanguivanni et al., 2009)	1837	Durée 12 ans	Progression	EPA (0,06 g)	0,69	0,53 – 0,90	$\leq 0,07$	Age, tabac, énergie, traitement AREDS, stade de DMLA en base
				DHA (0,09 g)	0,67	0,51 – 0,88	$\leq 0,04$	
				EPA + DHA (0,16 g)	0,65	0,50 – 0,85	$\leq 0,02$	
				Noix	0,60	0,32 – 1,02	0,05	

IMC : Indice de Masse Corporelle ; PAS : Pression Artérielle Systolique ; MCV : Maladie Cardiovasculaire

Par ailleurs, toutes les études ayant analysé les effets des AGPI-LC n-3 (EPA+DHA) mettent en évidence une corrélation inverse (diminution du risque lorsque l'apport est élevé) entre l'apport en ces AG et le risque de DMLA (SanGiovanni et al., 2007, Seddon et al., 2006, Seddon et al., 2001, Soueid et al., 2006, Augood et al., 2008, Cho et al., 2001, Chong et al., 2009, Chua et al., 2006, SanGiovanni et al., 2009, Seddon et al., 2003, Tan et al., 2009). Cette relation est observée pour des apports en AGPI-LC n-3 allant de 0,24 à 0,35 g.j⁻¹ dans la majorité des études, jusqu'à 1,16 g.j⁻¹ pour le 5^{ème} quintile dans l'EDCC Study (Seddon et al., 2001), voire 1,48 g.j⁻¹ pour la dernière étude Blue Mountains Eye Study (Tan et al., 2009) et l'étude Melbourne (Chong et al., 2009). Dans ces études, les apports en EPA sont d'environ 0,10 g.j⁻¹ et ceux en DHA compris entre 0,13 et 0,41 g.j⁻¹.

Dans l'étude AREDS, l'effet bénéfique des AGPI-LC n-3 sur la progression de la DMLA est observé pour des apports respectifs d'EPA et DHA de 0,06 g, et de 0,09 g ainsi que pour des apports d'EPA+DHA de 0,16 g.j⁻¹ (SanGiovanni et Chew, 2005). Trois études (Seddon et al., 2006, Seddon et al., 2001, Tan et al., 2009) ont montré que l'effet bénéfique des AGPI n-3 était observé pour des apports en LA inférieurs ou égaux à 11,8 g.j⁻¹, 5,5 g.j⁻¹ ou 6,2 g.j⁻¹. La majorité des études a observé une association inverse entre la consommation de poisson, notamment de poisson gras, et le risque de DMLA (Arnarsson et al., 2006, Augood et al., 2008, Cho et al., 2001, Chua et al., 2006, Delcourt et al., 2007, SanGiovanni et al., 2007, Seddon et al., 2003, Seddon et al., 2006, Seddon et al., 2001, Tan et al., 2009). Concernant la consommation de poissons, trois études (Seddon et al., 2003, Seddon et al., 2001, Tan et al., 2009) ont montré une association inverse entre leur consommation et la progression de la DMLA lorsque l'apport en LA est inférieur ou égal à 4,9, 5,5 ou 6,9 g.j⁻¹; cette association disparaît lorsque l'apport en LA est supérieur ou égal à 5,6 g.j⁻¹. L'ensemble de ces résultats montre que l'effet bénéfique des AGPI-LC n-3 ou du poisson sur le développement de la DMLA disparaît lorsque l'apport en LA est élevé.

Des études ont montré une association inverse entre la consommation de noix, riche en ALA (Seddon et al., 2003, Tan et al., 2009), ou d'huile d'olive (Chong et al., 2009) et le risque de DMLA. Pour l'huile d'olive, ceci apparaît contradictoire avec les résultats concernant les AGMI, dont elle est très riche, mais on peut évoquer dans ce cas un rôle de l'insaponifiable de l'huile d'olive ou l'existence d'un facteur de confusion.

Une méta-analyse intégrant 9 études montre qu'un apport élevé en AGPI-LC n-3 est associé à une réduction de 30 % du risque de DMLA tardive (OR = 0,62 ; IC 0,48-0,82) et que la consommation de poisson au moins 2 fois/semaine est associée à la fois à une réduction du risque de DMLA précoce (OR = 0,76 ; IC 0,64-0,90) et tardive (OR = 0,67 ; IC 0,53-0,87) (Chong et al., 2008).

En résumé, en l'absence d'études d'intervention, il est difficile d'affirmer définitivement une relation de cause à effet entre la survenue de la DMLA et les apports en AGPI-LC n-3, et un rôle protecteur de ces AG dans la progression de la DMLA (Hodge et al., 2006). Toutefois, les données épidémiologiques d'observation suggèrent un effet favorable d'un apport élevé en AGPI-LC n-3 ou de poisson, qui disparaît lorsque l'apport en LA est élevé ($\geq 5,5$ g.j⁻¹). De plus, la cohérence entre les données expérimentales, physiopathologiques et épidémiologiques est en faveur d'une très forte plausibilité de la causalité de ce lien.

b) Syndrome de l'œil sec

L'œil sec idiopathique est un syndrome ophtalmologique fréquent. L'inflammation des glandes lacrymales et de la surface oculaire joue un rôle dans cette maladie ainsi qu'en témoigne une augmentation des cytokines inflammatoires telles que l'interleukine 1, l'interleukine 6 et le TNF α dans le film lacrymal.

Les résultats d'études cliniques montrent un rôle favorable de l'acide γ -linoléique (C18:3 n-6) et/ou des AGPI n-3 sur les symptômes de cette affection (Rashid et al., 2008, Barabino et al., 2003).

Dans l'étude Women's Health Study (Miljanovic et al., 2005) il a été montré, chez les sujets ayant des apports élevés en AGPI n-3, que le risque de survenue d'un œil sec est diminué (OR = 0,83 ; IC 0,70-0,98, P =0,05). Un rapport AGPI n-6 / AGPI n-3 élevé (15/1 contre 4/1) est associé à un risque accru de syndrome de l'œil sec (OR=2,51 ; IC 1,13-5,58, P =0,001). De plus, la consommation de thon, riche en AGPI n-3, est associée à une réduction du syndrome de l'œil sec : 2-4 contre 1 portion/semaine (OR=0,81 ; IC 0,66-0,99 P =0,005) et 5-6 contre 1 portion/semaine (OR=0,32 ; IC-0,79 P =0,005).

c) Cataracte

La cataracte se traduit par une réduction de la transparence du cristallin qui s'accroît avec l'âge. C'est la première cause de cécité mondiale avec 25 millions de cas. En France, 400 000 personnes souffrant de cataracte sont opérées chaque année. A partir de 75 ans, plus de la moitié de la population présenterait des opacités cristalliniennes ou une cataracte cliniquement significatives. La cataracte résulte de perturbations de la composition, de la structure et des fonctions du cristallin. L'implication de déficits en certains nutriments antioxydants ainsi qu'une alimentation avec un index glycémique élevé est suggérée (Desmettre et Lecerf, 2005a).

Plusieurs études chez l'animal ont montré qu'une alimentation riche en AGPI était susceptible de retarder l'apparition d'une cataracte. Trois études transversales et une étude prospective ont été menées :

- une étude montre que des apports lipidiques élevés sont associés à un risque accru d'extraction du cristallin (OR=1,8 ; IC 1,2-2,8) (Tavani et al., 1996). ;
- les résultats de l'étude Beaver Dam Study montrent que l'apport lipidique total n'est pas corrélé à la prévalence de l'opacité nucléaire (Mares-Perlman et al., 1995a) ;
- qualitativement, dans l'étude Blue Mountains Eye (Cumming et al., 2000), un apport élevé d'AGMI est associé à une plus faible prévalence de cataracte (OR=0,7 ; IC 0,5-0,9) ;
- dans la Nurses Health Study, une association positive a été observée entre la prévalence d'opacités nucléaires et respectivement l'apport en LA (OR=2,2 ; IC 1,1-4,6 ; P =0,02) et en ALA (OR=2,2 ; IC 1,1-4,5 ; P =0,05). Aucune corrélation n'a été observée pour la cataracte corticale ou les opacités sous-capsulaires postérieures (Lu et al., 2005).

d) Glaucome

Le glaucome est une affection grave de l'œil avec accroissement des pressions intraoculaires entraînant une atteinte rétinienne. On distingue le glaucome à angle fermé et le glaucome à angle ouvert qui nous intéresse ici.

L'approche thérapeutique du glaucome est basée sur des molécules mimant certaines actions de la prostaglandine PGF2 α , dérivée des AGPI n-6. En effet, les PGF2 α accroissent l'activité des métalloprotéinases digérant la matrice extracellulaire, ce qui facilite

l'évacuation de l'humeur aqueuse et diminue ainsi la pression intraoculaire. Les AGPI n-3, en entrant en compétition avec les AGPI n-6 pour les enzymes responsables de la synthèse des prostaglandines, sont susceptibles de favoriser une augmentation de la pression intraoculaire, suggérant un rôle du ratio AGPI n-3 et n-6 dans le développement du glaucome. A contrario, les propriétés anti-inflammatoires des AGPI n-3 pourraient exercer un effet favorable dans le développement de la maladie (pour revue, voir Desmettre et al., (2005)). Le rôle des AGPI alimentaires est également suggéré par des arguments expérimentaux (pour revue, voir Desmettre et al., (2005)). Sur modèle animal, l'apport de DHA diminue les lésions rétinienne et entraîne une décroissance de la production de radicaux libres et de la réaction inflammatoire. Les AGPI n-3 joueraient un rôle protecteur à deux niveaux : (1) une neuro-protection diminuant l'apoptose des cellules ganglionnaires, conséquences de l'hypertension intraoculaire et (2) un effet anti-inflammatoire, anti TNF α , dont la production par les cellules gliales est augmentée chez le glaucomeux.

Sur le plan épidémiologique, quelques données existent. Une étude réalisée au Japon où la consommation de poisson, source principale de DHA, est élevée (Tajimi Study) (Iwase et al., 2004) a montré une faible prévalence du glaucome à angle ouvert ainsi qu'une pression oculaire plus basse chez les japonais que chez les occidentaux.

Néanmoins, une analyse des données issues de l'étude Nurse's Health Study et Health Professionals Follow-up Study (Kang et al., 2004) a montré une association positive entre le rapport AGPI n-3/AGPI n-6 et la pression artérielle intra-oculaire (RR=1,68 ; IC 1,18-2,39 ; P =0,009) ainsi que le risque de glaucome à angle ouvert (RR=1,49 ; IC 1,11-2,01 ; P =0,10).

Ainsi un régime avec un rapport AGPI n-6/n-3 déséquilibré pourrait augmenter certains facteurs de risque de glaucome.

e) Conclusion

L'analyse des études épidémiologiques est en faveur d'une association positive entre le développement de la DMLA et l'apport en lipides totaux, en AGS, en AGMI et en AG *trans*.

Le déficit en AGPI-LC n-3 augmente le risque de DMLA (sans exclure le rôle d'autres facteurs nutritionnels notamment les caroténoïdes xanthophylles). Les données mécanistiques sont en accord avec les études épidémiologiques d'observation qui sont très cohérentes. Les niveaux d'apports bénéfiques en AGPI-LC n-3 sont proches des apports alimentaires : ils se situent entre 0,24 et 0,35 g.j⁻¹ pour la majorité des études. On ne peut pas aujourd'hui considérer un rôle prééminent du DHA par rapport à l'EPA.

Bien qu'aucune étude n'ait analysé spécifiquement le rôle du rapport LA/ALA dans le risque de DMLA, plusieurs études ont montré qu'un apport élevé en LA augmente le risque de DMLA et est associé à une disparition de l'effet protecteur des AGPI n-3, ce qui suggère que dans ce domaine également les AGPI n-3 et AGPI n-6 ont des effets opposés. Des apports en LA supérieurs à 2,5 % de l'apport énergétique et a fortiori supérieurs à 5,5 % ne seraient donc pas souhaitables de ce point de vue.

Pour les affections oculaires autres que la DMLA (œil sec, cataracte et glaucome à angle ouvert), les données sont encore insuffisantes pour établir un lien entre ces affections et les niveaux de consommation des AG.

5.4.2. Asthmes et allergies respiratoires

L'asthme est une maladie inflammatoire bronchiolaire caractérisée par une gêne à l'expiration.

Son incidence est croissante et touche environ 300 millions de personnes dans le monde. Compte-tenu du rôle des AG dans la production de certains médiateurs de la bronchoconstriction (prostaglandines) et de l'inflammation (leucotriènes), il a été suggéré qu'ils puissent jouer un rôle dans la survenue de l'asthme.

a) Données épidémiologiques

Plusieurs études épidémiologiques ont été réalisées (Mickleborough et Rundell, 2005).

Etudes écologiques

L'étude de Heinrich (Heinrich et al., 2001) a mis en évidence une association positive entre l'apport en AGMI et en AGPI (ajusté sur l'apport énergétique) et la prévalence de l'atopie.

En outre, Black et Sharpe (Black et Sharpe, 1997) ont établi une corrélation entre l'accroissement de la prévalence de l'asthme en Angleterre et au Pays de Galles et l'augmentation de la consommation de margarines et huiles végétales riches en LA.

Etudes transversales

Plusieurs études transversales ont mis en évidence :

- chez des enfants d'âge préscolaire en Autriche, une corrélation entre la prévalence de l'asthme, ou des facteurs de risque pour l'asthme, et une consommation élevée d'AGPI n-6 et basse d'AGPI n-3 (Haby et al., 2001) ;
- chez des enfants japonais, une corrélation positive entre la consommation de poisson et la prévalence de l'asthme (Takemura et al., 2002) ;
- chez des sujets avec ou sans asthme diagnostiqué, une association positive entre la consommation de poisson gras et le sifflement bronchique (Patal et al., 2002) ;
- une relation inverse entre la consommation de poisson gras et la prévalence de l'asthme chez les enfants d'âge scolaire (Hodge et al., 1996) ;
- en étudiant le rapport AGPI n-6/AGPI n-3 dans l'alimentation, qu'une alimentation riche en AGPI n-3 d'origine animale ou végétale et pauvre en AGPI n-6 était associée à une réduction de la survenue de symptômes liés à l'asthme chez l'enfant (Oddy et al., 2004) ;
- chez de jeunes adultes consommant des margarines riches en AGPI n-6 un risque accru d'asthme mais pas de rhinite allergique ni d'eczéma atopique ni d'atopie (Bolte et al., 2005) ;
- qu'une élévation de la teneur érythrocytaire en EPA est associée à un moindre risque d'hypersensibilité allergique (IgE spécifiques) (OR=0,52 ; IC 0,30-0,90) et de rhinite allergique (OR=0,50 ; IC 0,24-1,03 P =0,027) (Hoff et al., 2005) ;
- que l'apport en ALA est inversement corrélé au risque d'hypersensibilité allergique (OR=0,51 ; IC 0,28-0,93) et de rhinite allergique (OR=0,43 ; IC 0,20-0,93) (Hoff et al., 2005).

Etudes cas-témoins

Il a été rapporté une corrélation positive entre les apports lipidiques et la présence de sibilants (sifflements caractéristiques de la dyspnée obstructive de l'asthme) (Bodner et al., 1999).

Une étude cas-témoins nichée dans la cohorte EPIC a montré que l'apport en acide oléique est associé au risque d'asthme [3^{ème} tertile (OR=2,31 ; IC 0,82-6,59) – 2^{ème} tertile (OR=1,47 ; IC 0,76-2,84) ; P =0,035] (Nagel et Linseisen, 2005).

Une dernière étude cas-témoins a montré une association inverse entre les apports en LA et le risque d'asthme (Broadfield et al., 2004). Toutefois, les deux groupes n'appartenaient pas aux mêmes catégories socio-professionnelles, ce qui constitue un facteur de confusion pour les apports alimentaires.

Etudes prospectives

Une étude de cohorte à Malmö a montré une association positive entre les apports lipidiques et le risque d'asthme (Strom et al., 1996).

Une étude prospective de 4 ans a mis en évidence chez des enfants une relation inverse entre l'introduction du poisson durant la première année de vie et le risque de développer un asthme et une rhinite allergique (Nafstad et al., 2003).

Une autre étude a montré chez les nourrissons que la consommation régulière de poisson durant la première année de vie était associée à une diminution du risque de maladie allergique (OR=0,76 ; IC 0,61-0,94) et d'hypersensibilité allergique (OR=0,76 ; IC 0,58-1,0) (Kull et al., 2006).

Par ailleurs, il a été montré que le risque de rhinite allergique augmentait avec le rapport AGPI n-6/AGPI n-3 (Nagel et al., 2003).

Etudes d'intervention

Plus de 30 essais d'intervention ont été réalisés avec de l'huile de poisson ou des AGPI-LC n-3 (Mickleborough et Rundell, 2005). Les résultats sont hétérogènes en fonction de la durée de l'essai, de la dose utilisée, de l'objectif de l'essai et des critères d'inclusion. Sur le plan biologique, les études montrent souvent une modification des médiateurs de l'allergie, de la synthèse des leucotriènes.

Une analyse Cochrane sur la base de 9 études sélectionnées sur 22 a conclu à l'absence d'intérêt d'une supplémentation en AGPI-LC n-3 pour la prévention de l'asthme (Woods et al., 2002). Récemment, une étude randomisée en double aveugle avec cross-over a évalué l'efficacité d'une supplémentation en huile de poisson (3,2 g d'EPA, 2 g de DHA) pendant 3 semaines pour prévenir l'asthme d'effort chez 16 sujets (Mickleborough et al., 2006). Les AGPI-LC n-3 ont amélioré la fonction respiratoire au dessous du seuil diagnostique de l'asthme d'effort avec une réduction de l'usage des bronchodilatateurs. Une autre étude (Olsen et al., 2008) a testé l'hypothèse d'un effet des AGPI-LC n-3 pendant la grossesse sur la survenue d'un asthme chez les descendants : 533 femmes enceintes ont été randomisées en 3 groupes en 1990. A partir de la 30^{ème} semaine de grossesse, elles ont reçu, soit de l'huile de poisson (2,7 g d'AGPI-LC n-3), soit de l'huile d'olive, soit aucune supplémentation. Au bout de 16 ans, la prévalence de l'asthme était réduite de 63 % (IC 0,08-0,85 P =0,03), celle de l'asthme allergique de 87 % (IC 0,40-0,87 P =0,01) chez les enfants de mère supplémente en huile de poisson par rapport au témoin.

b) Données expérimentales sur la broncho-constriction liée à l'effort

En 1988 une étude a évalué l'effet d'une supplémentation en huile de poisson (3,2 g d'EPA–2,2 g de DHA) pendant 10 semaines chez des sujets asthmatiques (Arm et al., 1988). Malgré une augmentation des teneurs en AGPI-LC n-3 au niveau des polynucléaires neutrophiles aucun changement clinique n'a été décelé.

Une étude de supplémentation (3,2 g d'EPA et 2,2 g de DHA contre des capsules d'huile d'olive) a été réalisée chez 20 athlètes dont 10 présentant une bronchoconstriction liée à l'effort (Mickleborough et al., 2003). Les sujets porteurs d'une bronchoconstriction liée à l'effort et recevant des AGPI-LC n-3 n'ont pas montré de réduction de leur volume expiratoire maximum en 1 seconde, contrairement aux sujets ne recevant pas de supplémentation. Les sujets ayant une bronchoconstriction liée à l'effort et recevant des AGPI-LC n-3 ont une réduction des eicosanoïdes et cytokines pro-inflammatoires.

Ainsi, un certain nombre d'arguments épidémiologiques suggère un rôle possible des AGPI-LC n-3 dans la prévention de l'asthme et de la rhinite allergique, mais les études d'intervention sont d'interprétation difficile (Stephensen, 2004, Mickleborough et Rundell, 2005). A forte dose, les AGPI-LC n-3 pourraient jouer un rôle favorable dans la réduction de la bronchoconstriction liée à l'effort.

5.4.3. AG et pathologies ostéo-articulaires

a) Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire chronique auto-immune d'étiologie inconnue, avec atteinte rhumatismale et systémique.

Sur le plan clinique et biologique, son caractère inflammatoire a conduit à envisager l'intérêt des AGPI-LC n-3 (Tidow-Kebritchi et Mobarhan, 2001). Cependant, il n'existe aucune étude épidémiologique soutenant l'idée d'une association entre la PR et les AG. La prévalence relativement faible de cette affection rend difficile la mise en place d'études épidémiologiques.

Expérimentalement, chez des souris sensibles aux maladies auto immunes, recevant des AGPI-LC n-3, la supplémentation en vitamine E a un effet synergique de réduction des cytokines pro-inflammatoires et des eicosanoïdes (Laganier et al., 1990).

Sur le plan biologique, 3 études montrent une réduction du LTB₄ et de la production du TNF α sans amélioration clinique chez des sujets recevant 2,7 g d'EPA + 1,8 g de DHA ou seulement 1,8 g d'EPA (Kremer et al., 1985, Kremer et al., 1987, Kremer et al., 1995). Une diminution réversible de la synthèse de l'IL1 et de TNF α par les mononucléaires a été observée au bout de 6 semaines chez des sujets ayant reçu 2,7 g d'EPA et 1,8 g de DHA. La production de LTB₄ est ainsi diminuée sans amélioration clinique parallèle (Endres et al., 1989). Chez des patients ayant une PR modérée, une étude a montré avec une supplémentation d'EPA et de DHA, à des apports respectifs de 3,2 g et 2,0 g pendant 1 an, une diminution de la consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) au bout de trois mois et atteignant l'effet maximum entre 12 et 15 mois (Lau et al., 1993) D'autres études ont confirmé le délai d'apparition du bénéfice clinique à partir de 12 semaines (Cleland et al., 1988, Geusens et al., 1994, Kremer et al., 1987).

En 1997, une revue de la littérature a recensé 13 études randomisées montrant un bénéfice des huiles de poisson (en compléments alimentaires) dans la PR avec une réduction de la symptomatologie douloureuse et du nombre d'articulations atteintes ainsi qu'une réduction de la prise d'anti-inflammatoires (James et Cleland, 1997). En 1995, une méta-analyse a montré une réduction de la raideur matinale et du nombre d'articulations atteintes (Fortin et al., 1995). Mais toutes les études ne sont pas aussi probantes, l'amélioration étant considérée comme modérée (Cleland et al., 1988, Kjeldsen-Kragh et al., 1992, Nielsen et al., 1992, van der Tempel et al., 1990). Une supplémentation à dose très élevée d'AGPI-LC n-3 (EPA + DHA 7,1 g.j⁻¹) a conduit à une amélioration constante mais modeste de la souplesse articulaire (Cleland et al., 2003). Une étude plus récente (Remans et al., 2004) à plus faible dose avec 1,4 g.j⁻¹ d'EPA, 0,2 g.j⁻¹ de DHA et 0,5 g.j⁻¹ d'acide gamma linoléique pendant 4 mois n'a pas montré d'effet clinique, comparativement au placebo.

b) Ostéoporose

L'os est un tissu en perpétuel remaniement sous l'effet de l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes. L'ostéoporose est une maladie osseuse avec une perte de la trame osseuse minérale et protéique dont les causes sont multiples. Elle peut, par exemple, être secondaire à une maladie endocrinienne ou digestive. La forme la plus habituelle est l'ostéoporose post-ménopausique touchant la femme ayant une carence oestrogénique, et l'ostéoporose sénile touchant la femme et l'homme âgés. La perte des structures osseuses adaptées pour résister aux contraintes mécaniques favorise les fractures ostéoporotiques, principalement au niveau des vertèbres et du col fémoral. Les facteurs nutritionnels et ceux

liés au mode de vie sont très importants dans la genèse de l'ostéoporose et sont multiples. Les AGPI sont un facteur nutritionnel considéré récemment dans la genèse de l'ostéoporose.

Données expérimentales

In vitro, un effet inhibiteur sur la genèse des ostéoclastes (résorption osseuse) a été observé avec l'EPA et le DHA (Sun et al., 2003).

Chez l'animal adulte, un rapport AGPI n-6/ AGPI n-3 bas favorise l'ostéoformation (Watkins et al., 2001). Ceci s'expliquerait par le rôle des prostaglandines E2 et des leucotriènes sur la formation et l'anabolisme osseux (Albertazzi et Coupland, 2002). Chez des porcelets nourris au lait de vache, un apport croissant (0,3 à 0,75%) d'AA avec un apport constant en DHA (0,1%) induit une augmentation de la teneur en AA au niveau plasmatique, hépatique et du tissu adipeux (Blanaru et al., 2004). La densité minérale osseuse (pour le corps entier) était plus élevée chez les porcelets ayant reçu des doses plus élevées d'AA. Le rôle des AGPI n-3 mérite donc d'être étudié.

Données épidémiologiques

L'étude Rancho Bernardo Study (Weiss et al., 2005), la seule étude épidémiologique sur ce thème, est une étude transversale incluant 1532 hommes et femmes âgées de 45 à 90 ans. Une relation inverse entre le rapport LA/ALA et la densité minérale osseuse au niveau du col fémoral a été observée pour tous les sujets, indépendamment de l'âge, de l'IMC et du style de vie ($p < 0,001$) (y compris après ajustements ($P = 0,03$)). De même le rapport AGPI n-6/AGPI n-3 est inversement corrélé à la densité minérale osseuse (DMO) au niveau du col fémoral chez les femmes et au niveau vertébral chez les femmes sans traitement hormonal de substitution ($p < 0,01$ et $P = 0,003$).

Une étude clinique (Hogstrom et al., 2007) menée chez 78 hommes montre une corrélation positive entre d'une part, la teneur plasmatique en AGPI n-3 et en DHA et d'autre part, la densitométrie osseuse (DMO) totale et vertébrale et le changement de DMO vertébrale entre 16 et 22 ans.

Etudes cliniques

Deux études ont été menées mais sont contradictoires (Albertazzi et Coupland, 2002) :

- une augmentation significative de la DMO vertébrale et du col fémoral a été observée chez 65 femmes ménopausées recevant un complément alimentaire contenant 60% de LA, 8 % d'ALA, 4 % d'EPA et 3 % de DHA ;
- une autre étude montre qu'un mélange d'AGPI n'a pas eu d'effet sur la DMO de 42 femmes ménopausées.

Mais ces études mesurent plutôt l'effet des AGPI n-6 que des AGPI n-3. Aucune étude bien menée n'a été réalisée spécifiquement avec les AGPI-LC n-3.

Pour conclure sur les pathologies ostéo-articulaires, les AGPI n-3 exercent à forte dose un effet anti-inflammatoire mesurable sur les marqueurs biologiques au cours de la PR mais le bénéfice clinique n'est pas probant. Des données physiopathologiques et épidémiologiques suggèrent un rôle possible des AGPI sur le remodelage osseux.

5.4.4. AG et maladies du tube digestif

Au cours des maladies digestives chroniques avec malabsorption, un déficit en AG peut survenir.

Dans une étude cas témoins (Siguel et Lerman, 1996) de 56 témoins contre 47 patients ayant une maladie chronique inflammatoire de l'intestin (le plus souvent une maladie de Crohn), l'analyse des AG plasmatiques a montré des valeurs plus basses en LA ($P < 0,0001$) et en EPA ($p 0,04$) ainsi qu'une augmentation du rapport C20:3 n-9/C20:4 n-6 ($P = 0,04$), signe caractéristique d'une carence en LA chez les patients.

Ceci a en partie été confirmé dans une autre étude (Kuroki et al., 1997) où les sujets atteints d'une maladie de Crohn montraient des concentrations plasmatiques d'AA et d'EPA plus basses. Cette étude a également montré une corrélation inverse entre l'EPA et l'activité de la maladie, suggérant un éventuel rôle de la composante inflammatoire de la maladie.

L'élévation récente de l'incidence de la maladie de Crohn au Japon a conduit à suspecter le rôle de facteurs environnementaux et notamment de changements alimentaires récents (Kimura et Sasagawa, 1984, Kousei Toukei, 1987, Mayberry, 1989). Une étude écologique japonaise (Shoda et al., 1996) a mis en évidence une corrélation positive entre l'accroissement de l'incidence de la maladie de Crohn et l'apport en lipides totaux ($r = 0,919$ $P < 0,001$), en graisses animales ($r = 0,880$), en AGPI n-6 ($r = 0,883$) et le rapport n-6/n-3 ($r = 0,792$).

Une étude contrôlée (Trebble et al., 2004) mesurant l'effet d'un apport élevé (2,7 g) d'EPA et de DHA et d'une supplémentation en antioxydants (Vit A, C, E et sélénium) a été réalisée en double aveugle contre placebo pendant 24 semaines chez 62 sujets porteurs d'une maladie de Crohn active. L'incorporation de l'EPA et du DHA dans les mononucléaires circulants était associée à une réduction de l'AA et à une moindre production de marqueurs de l'inflammation (IFN γ et PGE2).

Une autre étude (Belluzzi et al., 1996) chez des patients en rémission d'une maladie de Crohn et à risque élevé de rechute recevant 2,7 g d'AGPI-LC n-3 contre placebo pendant 1 an a montré une réduction significative du nombre de rechute : 28 % contre 69 % dans le groupe placebo. Une autre étude (Lorenz-Meyer et al., 1996) chez des sujets recevant 5 g d'AGPI n-3 associés à un régime hypoglycémique n'a pas permis d'obtenir d'amélioration significative.

Récemment, 2 nouvelles études (Feagan et al., 2008) randomisées, multicentriques et de plus grande ampleur viennent d'être décrites dans une publication unique. La première EPIC1 a concerné 363 patients et la seconde EPIC2, 375 patients. Ils ont reçu 4 g d'AGPI-LC n-3 mais aucune réduction de récurrence n'a été observée.

En conclusion, les résultats des quelques études disponibles ne montrent pas de bénéfice probant des AGPI-LC n-3 dans la maladie de Crohn, en dehors de répercussion sur des marqueurs biologiques.

5.4.5. AG et fertilité

L'infertilité touche 10 à 15 % des couples. Bien que souvent inexpliquée, de nombreux facteurs relatifs au mode de vie et l'environnement sont impliqués.

a) Infertilité masculine

La membrane des spermatozoïdes a une teneur élevée en DHA qui lui confère la fluidité nécessaire à la fécondation. La membrane du spermatozoïde de l'homme infertile contient moins de DHA. Le stress oxydant modifie la composition phospholipidique de la membrane du spermatozoïde, réduisant sa teneur en DHA qui est théoriquement très oxydable, et donc la fluidité membranaire, ce qui nuit à la fécondation (Zalata et al., 1998a, Zalata et al., 1998b). Les patients présentant une diminution de la mobilité des spermatozoïdes (asthénozoospermie) ont également des taux de DHA abaissés dans le liquide séminal et les spermatozoïdes. Cependant la teneur plasmatique en DHA est normale ce qui suggère une origine métabolique plutôt qu'un défaut d'apport (Conquer et al., 1999).

Quelques études de supplémentation en AGPI n-3, ALA (Comhaire et Mahmoud, 2003) et DHA ont été réalisées (Conquer et al., 2000), mais malgré une augmentation des valeurs plasmatiques, aucun effet sur la mobilité des spermatozoïdes chez des patients ayant une asthénozoospermie n'a été observée.

b) Infertilité féminine

Une part non négligeable de l'infertilité féminine est liée au syndrome des ovaires micropolykystiques dont on sait qu'il est associé à l'insulino-résistance. Le traitement de l'insulino-résistance par des molécules qui rétablissent une certaine insulino-sensibilité en activant le PPAR γ améliore non seulement le profil métabolique et hormonal de ces femmes mais aussi leur fonction ovarienne et leur fertilité. Or on sait que les AGPI peuvent se lier au récepteur nucléaire PPAR γ . Ceci ne concernerait que les AGPI *cis* et non pas les AG *trans*. Dans l'étude des infirmières américaines (Chavarro et al., 2007), tout accroissement de 2 % des apports en AG *trans* aux dépens des glucides était associé à une augmentation de 73 % (RR=1,73 ; IC : 1,09 – 2,73) du risque d'infertilité ovulatoire après ajustement pour les facteurs de risque connus et supposés, de 79 % (RR=1,79 ; IC : 1,11 – 2,89) aux dépens des AGPI n-6 et de 131 % (RR 2,31 IC 1,09 – 4,89) aux dépens des AGMI.

En conclusion, quelques éléments suggèrent que l'apport de certains AG pourrait jouer un rôle, conjointement à de très nombreux autres facteurs, dans la fertilité masculine et féminine, mais les données sont actuellement extrêmement peu nombreuses, et aucune évidence n'apparaît de façon convaincante.

5.5. Références

- Albertazzi, P. & Coupland, K. (2002) Polyunsaturated fatty acids. Is there a role in postmenopausal osteoporosis prevention? *Maturitas*, 42, 13-22.
- Arm, J. P., Horton, C. E., Mencia-Huerta, J. M., House, F., Eiser, N. M., Clark, T. J., Spur, B. W. & Lee, T. H. (1988) Effect of dietary supplementation with fish oil lipids on mild asthma. *Thorax*, 43, 84-92.
- Arnarsson, A., Sverrisson, T., Stefansson, E., Sigurdsson, H., Sasaki, H., Sasaki, K. & Jonasson, F. (2006) Risk factors for five-year incident age-related macular degeneration: the Reykjavik Eye Study. *Am J Ophthalmol*, 142, 419-28.
- Augood, C., Chakravarthy, U., Young, I., Vioque, J., De Jong, P. T., Bentham, G., Rahu, M., Seland, J., Soubrane, G., Tomazzoli, L., Topouzis, F., Vingerling, J. R. & Fletcher, A. E. (2008) Oily fish consumption, dietary docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid intakes, and associations with neovascular age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr*, 88, 398-406.
- Barabino, S., Rolando, M., Camicione, P., Ravera, G., Zanardi, S., Giuffrida, S. & Calabria, G. (2003) Systemic linoleic and gamma-linolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component. *Cornea*, 22, 97-101.
- Belluzzi, A., Brignola, C., Campieri, M., Pera, A., Boschi, S. & Miglioli, M. (1996) Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med*, 334, 1557-60.
- Black, P. N. & Sharpe, S. (1997) Dietary fat and asthma: is there a connection? *Eur Respir J*, 10, 6-12.
- Blanaru, J. L., Kohut, J. R., Fitzpatrick-Wong, S. C. & Weiler, H. A. (2004) Dose response of bone mass to dietary arachidonic acid in piglets fed cow milk-based formula. *Am J Clin Nutr*, 79, 139-47.
- Bodner, C., Godden, D., Brown, K., Little, J., Ross, S. & Seaton, A. (1999) Antioxidant intake and adult-onset wheeze: a case-control study. Aberdeen WHEASE Study Group. *Eur Respir J*, 13, 22-30.
- Bolte, G., Winkler, G., Holscher, B., Thefeld, W., Weiland, S. K. & Heinrich, J. (2005) Margarine consumption, asthma, and allergy in young adults: results of the German National Health Survey 1998. *Ann Epidemiol*, 15, 207-13.
- Broadfield, E. C., Mckeever, T. M., Whitehurst, A., Lewis, S. A., Lawson, N., Britton, J. & Fogarty, A. (2004) A case-control study of dietary and erythrocyte membrane fatty acids in asthma. *Clin Exp Allergy*, 34, 1232-6.
- Chavarro, J. E., Rich-Edwards, J. W., Rosner, B. A. & Willett, W. C. (2007) Dietary fatty acid intakes and the risk of ovulatory infertility. *Am J Clin Nutr*, 85, 231-7.
- Cho, E., Hung, S., Willett, W. C., Spiegelman, D., Rimm, E. B., Seddon, J. M., Colditz, G. A. & Hankinson, S. E. (2001) Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr*, 73, 209-18.
- Chong, E. W., Kreis, A. J., Wong, T. Y., Simpson, J. A. & Guymer, R. H. (2008) Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Arch Ophthalmol*, 126, 826-33.
- Chong, E. W., Robman, L. D., Simpson, J. A., Hodge, A. M., Aung, K. Z., Dolphin, T. K., English, D. R., Giles, G. G. & Guymer, R. H. (2009) Fat consumption and its association with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 127, 674-80.
- Chua, B., Flood, V., Rochtchina, E., Wang, J. J., Smith, W. & Mitchell, P. (2006) Dietary fatty acids and the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*, 124, 981-6.
- Cleland, L. G., French, J. K., Betts, W. H., Murphy, G. A. & Elliott, M. J. (1988) Clinical and biochemical effects of dietary fish oil supplements in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 15, 1471-5.
- Cleland, L. G., James, M. J. & Proudman, S. M. (2003) The role of fish oils in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs*, 63, 845-53.
- Comhaire, F. H. & Mahmoud, A. (2003) The role of food supplements in the treatment of the infertile man. *Reprod Biomed Online*, 7, 385-91.
- Connor, K. M., Sangiovanni, J. P., Lofqvist, C., Aderman, C. M., Chen, J., Higuchi, A., Hong, S., Pravda, E. A., Majchrzak, S., Carper, D., Hellstrom, A., Kang, J. X., Chew, E. Y., Salem, N., Jr., Serhan, C. N. & Smith, L. E. (2007) Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med*, 13, 868-73.

- Conquer, J. A., Martin, J. B., Tummon, I., Watson, L. & Tekpetey, F. (1999) Fatty acid analysis of blood serum, seminal plasma, and spermatozoa of normozoospermic vs. asthenozoospermic males. *Lipids*, 34, 793-9.
- Conquer, J. A., Martin, J. B., Tummon, I., Watson, L. & Tekpetey, F. (2000) Effect of DHA supplementation on DHA status and sperm motility in asthenozoospermic males. *Lipids*, 35, 149-54.
- Cumming, R. G., Mitchell, P. & Smith, W. (2000) Diet and cataract: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 107, 450-6.
- Delcourt, C., Carriere, I., Cristol, J. P., Lacroux, A. & Gerber, M. (2007) Dietary fat and the risk of age-related maculopathy: the POLANUT study. *Eur J Clin Nutr*, 61, 1341-4.
- Desmettre, T. & Lecerf, J. M. (2005a) Cataracte et nutrition. *EMC - Ophtalmologie*, 2, 218-23.
- Desmettre, T. & Lecerf, J. M. (2005b) Nutrition et dégénérescences maculaires liées à l'âge. *EMC - Ophtalmologie*, 2, 202-17.
- Desmettre, T., Lecerf, J. M. & Souied, E. H. (2004) Nutrition et dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 27, 38-56.
- Desmettre, T., Rouland, J. F. & Lecerf, J. M. (2005) Glaucome et nutrition. Rôle des facteurs nutritionnels au cours des hypertopies oculaires et du glaucome. *EMC - Ophtalmologie*, 2, 224-9.
- Endres, S., Ghorbani, R., Kelley, V. E., Georgilis, K., Lonnemann, G., Van Der Meer, J. W., Cannon, J. G., Rogers, T. S., Klempner, M. S., Weber, P. C. & Et Al., (1989) The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med*, 320, 265-71.
- Feagan, B. G., Sandborn, W. J., Mittmann, U., Bar-Meir, S., D'haens, G., Bradette, M., Cohen, A., Dallaire, C., Ponich, T. P., McDonald, J. W., Hebuterne, X., Pare, P., Klvana, P., Niv, Y., Ardizzone, S., Alexeeva, O., Rostom, A., Kiudelis, G., Spleiss, J., Gilgen, D., Vandervoort, M. K., Wong, C. J., Zou, G. Y., Donner, A. & Rutgeerts, P. (2008) Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC Randomized Controlled Trials. *JAMA*, 299, 1690-7.
- Fortin, P. R., Lew, R. A., Liang, M. H., Wright, E. A., Beckett, L. A., Chalmers, T. C. & Sperling, R. I. (1995) Validation of a meta-analysis: the effects of fish oil in rheumatoid arthritis. *J Clin Epidemiol*, 48, 1379-90.
- Geusens, P., Wouters, C., Nijs, J., Jiang, Y. & Dequeker, J. (1994) Long-term effect of omega-3 fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. A 12-month, double-blind, controlled study. *Arthritis Rheum*, 37, 824-9.
- Haby, M. M., Peat, J. K., Marks, G. B., Woolcock, A. J. & Leeder, S. R. (2001) Asthma in preschool children: prevalence and risk factors. *Thorax*, 56, 589-95.
- Heinrich, J., Holscher, B., Bolte, G. & Winkler, G. (2001) Allergic sensitization and diet: ecological analysis in selected European cities. *Eur Respir J*, 17, 395-402.
- Heuberger, R. A., Mares-Perlman, J. A., Klein, R., Klein, B. E., Millen, A. E. & Palta, M. (2001) Relationship of dietary fat to age-related maculopathy in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Ophthalmol*, 119, 1833-8.
- Hodge, L., Salome, C. M., Peat, J. K., Haby, M. M., Xuan, W. & Woolcock, A. J. (1996) Consumption of oily fish and childhood asthma risk. *Med J Aust*, 164, 137-40.
- Hodge, W. G., Schachter, H. M., Barnes, D., Pan, Y., Lowcock, E. C., Zhang, L., Sampson, M., Morrison, A., Tran, K., Miguelez, M. & Lewin, G. (2006) Efficacy of omega-3 fatty acids in preventing age-related macular degeneration: a systematic review. *Ophthalmology*, 113, 1165-72; quiz 1172-3, 1178.
- Hoff, S., Seiler, H., Heinrich, J., Kompauer, I., Nieters, A., Becker, N., Nagel, G., Gedrich, K., Karg, G., Wolfram, G. & Linseisen, J. (2005) Allergic sensitisation and allergic rhinitis are associated with n-3 polyunsaturated fatty acids in the diet and in red blood cell membranes. *Eur J Clin Nutr*, 59, 1071-80.
- Hogstrom, M., Nordstrom, P. & Nordstrom, A. (2007) n-3 fatty acids are positively associated with peak bone mineral density and bone accrual in healthy men: the NO2 Study. *Am J Clin Nutr*, 85, 803-7.
- Iwase, A., Suzuki, Y., Araie, M., Yamamoto, T., Abe, H., Shirato, S., Kuwayama, Y., Mishima, H. K., Shimizu, H., Tomita, G., Inoue, Y. & Kitazawa, Y. (2004) The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. *Ophthalmology*, 111, 1641-8.
- James, M. J. & Cleland, L. G. (1997) Dietary n-3 fatty acids and therapy for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 27, 85-97.

- Johnson, E. J., Chung, H. Y., Caldarella, S. M. & Snodderly, D. M. (2008) The influence of supplemental lutein and docosahexaenoic acid on serum, lipoproteins, and macular pigmentation. *Am J Clin Nutr*, 87, 1521-9.
- Jonasson, F. & Thordarson, K. (1987) Prevalence of ocular disease and blindness in a rural area in the eastern region of Iceland during 1980 through 1984. *Acta Ophthalmol Suppl*, 182, 40-3.
- Jonasson, F., Arnarsson, A., Sasaki, H., Peto, T., Sasaki, K. & Bird, A. C. (2003) The prevalence of age-related maculopathy in Iceland: Reykjavik eye study. *Arch Ophthalmol*, 121, 379-85.
- Jonasson, F., Arnarsson, A., Peto, T., Sasaki, H., Sasaki, K. & Bird, A. C. (2005) 5-year incidence of age-related maculopathy in the Reykjavik Eye Study. *Ophthalmology*, 112, 132-8.
- Kang, J. H., Pasquale, L. R., Willett, W. C., Rosner, B. A., Egan, K. M., Faberowski, N. & Hankinson, S. E. (2004) Dietary fat consumption and primary open-angle glaucoma. *Am J Clin Nutr*, 79, 755-64.
- Kimura, A. & Sasagawa, T. (1984) Incidence of Crohn's disease in Japan. *Inflammatory Bowel Disease Manquent le tome, les 1ère et dernière pages*.
- Kjeldsen-Kragh, J., Lund, J. A., Riise, T., Finnanger, B., Haaland, K., Finstad, R., Mikkelsen, K. & Forre, O. (1992) Dietary omega-3 fatty acid supplementation and naproxen treatment in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 19, 1531-6.
- Kousei Toukei, K. (1987) Health of nutrition in Japanese. *Trends Natl Health*, 34, 17-61.
- Kremer, J. M., Bigauoette, J., Michalek, A. V., Timchalk, M. A., Lininger, L., Rynes, R. I., Huyck, C., Zieminski, J. & Bartholomew, L. E. (1985) Effects of manipulation of dietary fatty acids on clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1, 184-7.
- Kremer, J. M., Jubiz, W., Michalek, A., Rynes, R. I., Bartholomew, L. E., Bigauoette, J., Timchalk, M., Beeler, D. & Lininger, L. (1987) Fish-oil fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. A double-blinded, controlled, crossover study. *Ann Intern Med*, 106, 497-503.
- Kremer, J. M., Lawrence, D. A., Petrillo, G. F., Litts, L. L., Mullaly, P. M., Rynes, R. I., Stocker, R. P., Parhami, N., Greenstein, N. S., Fuchs, B. R. & Et Al., (1995) Effects of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal antiinflammatory drugs. Clinical and immune correlates. *Arthritis Rheum*, 38, 1107-14.
- Kull, I., Bergstrom, A., Lilja, G., Pershagen, G. & Wickman, M. (2006) Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood. *Allergy*, 61, 1009-15.
- Kuroki, F., Iida, M., Matsumoto, T., Aoyagi, K., Kanamoto, K. & Fujishima, M. (1997) Serum n3 polyunsaturated fatty acids are depleted in Crohn's disease. *Dig Dis Sci*, 42, 1137-41.
- Laganriere, S., Yu, B. P. & Fernandes, G. (1990) Studies on membrane lipid peroxidation in omega-3 fatty acid-fed autoimmune mice: effect of vitamin E supplementation. *Adv Exp Med Biol*, 262, 95-102.
- Lau, C. S., Morley, K. D. & Belch, J. J. (1993) Effects of fish oil supplementation on non-steroidal anti-inflammatory drug requirement in patients with mild rheumatoid arthritis--a double-blind placebo controlled study. *Br J Rheumatol*, 32, 982-9.
- Lorenz-Meyer, H., Bauer, P., Nicolay, C., Schulz, B., Purrmann, J., Fleig, W. E., Scheurlen, C., Koop, I., Pudel, V. & Carr, L. (1996) Omega-3 fatty acids and low carbohydrate diet for maintenance of remission in Crohn's disease. A randomized controlled multicenter trial., Study Group Members (German Crohn's Disease Study Group). *Scand J Gastroenterol*, 31, 778-85.
- Lu, M., Taylor, A., Chylack, L. T., Jr., Rogers, G., Hankinson, S. E., Willett, W. C. & Jacques, P. F. (2005) Dietary fat intake and early age-related lens opacities. *Am J Clin Nutr*, 81, 773-9.
- Mares-Perlman, J. A., Brady, W. E., Klein, B. E., Klein, R., Haus, G. J., Palta, M., Ritter, L. L. & Shoff, S. M. (1995a) Diet and nuclear lens opacities. *Am J Epidemiol*, 141, 322-34.
- Mares-Perlman, J. A., Brady, W. E., Klein, R., Vandenlangenberg, G. M., Klein, B. E. & Palta, M. (1995b) Dietary fat and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*, 113, 743-8.
- Mayberry, J. F. (1989) Recent epidemiology of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*, 4, 59-66.
- Mickleborough, T. D., Murray, R. L., Ionescu, A. A. & Lindley, M. R. (2003) Fish oil supplementation reduces severity of exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med*, 168, 1181-9.
- Mickleborough, T. D. & Rundell, K. W. (2005) Dietary polyunsaturated fatty acids in asthma- and exercise-induced bronchoconstriction. *Eur J Clin Nutr*, 59, 1335-46.
- Mickleborough, T. D., Lindley, M. R., Ionescu, A. A. & Fly, A. D. (2006) Protective effect of fish oil supplementation on exercise-induced bronchoconstriction in asthma. *Chest*, 129, 39-49.
- Miljanovic, B., Trivedi, K. A., Dana, M. R., Gilbard, J. P., Buring, J. E. & Schaumberg, D. A. (2005) Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr*, 82, 887-93.

- Nafstad, P., Nystad, W., Magnus, P. & Jaakkola, J. J. (2003) Asthma and allergic rhinitis at 4 years of age in relation to fish consumption in infancy. *J Asthma*, 40, 343-8.
- Nagel, G. & Linseisen, J. (2005) Dietary intake of fatty acids, antioxidants and selected food groups and asthma in adults. *Eur J Clin Nutr*, 59, 8-15.
- Nagel, G., Nieters, A., Becker, N. & Linseisen, J. (2003) The influence of the dietary intake of fatty acids and antioxidants on hay fever in adults. *Allergy*, 58, 1277-84.
- Nielsen, G. L., Faarvang, K. L., Thomsen, B. S., Teglbjaerg, K. L., Jensen, L. T., Hansen, T. M., Lervang, H. H., Schmidt, E. B., Dyerberg, J. & Ernst, E. (1992) The effects of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double blind trial. *Eur J Clin Invest*, 22, 687-91.
- Oddy, W. H., De Klerk, N. H., Kendall, G. E., Mihrshahi, S. & Peat, J. K. (2004) Ratio of omega-6 to omega-3 fatty acids and childhood asthma. *J Asthma*, 41, 319-26.
- Olsen, S. F., Osterdal, M. L., Salvig, J. D., Mortensen, L. M., Rytter, D., Secher, N. J. & Henriksen, T. B. (2008) Fish oil intake compared with olive oil intake in late pregnancy and asthma in the offspring: 16 y of registry-based follow-up from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 88, 167-75.
- Patal, B., Luban, R., Lomas, D. & Wareham, N. (2002) Regular oily fish consumption is protective against symptomatic asthma. *Thorax*, 57, S156.
- Rashid, S., Jin, Y., Ecoiffier, T., Barabino, S., Schaumberg, D. A. & Dana, M. R. (2008) Topical omega-3 and omega-6 fatty acids for treatment of dry eye. *Arch Ophthalmol*, 126, 219-25.
- Remans, P. H., Sont, J. K., Wagenaar, L. W., Wouters-Wesseling, W., Zuijderduin, W. M., Jongma, A., Breedveld, F. C. & Van Laar, J. M. (2004) Nutrient supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients in rheumatoid arthritis: clinical and biochemical effects. *Eur J Clin Nutr*, 58, 839-45.
- Sangiovanni, J. P. & Chew, E. Y. (2005) The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res*, 24, 87-138.
- Sangiovanni, J. P., Chew, E. Y., Clemons, T. E., Davis, M. D., Ferris, F. L., 3rd, Gensler, G. R., Kurinij, N., Lindblad, A. S., Milton, R. C., Seddon, J. M. & Sperduto, R. D. (2007) The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 20. *Arch Ophthalmol*, 125, 671-9.
- Sangiovanni, J. P., Agron, E., Clemons, T. E. & Chew, E. Y. (2009) Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake inversely associated with 12-year progression to advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 127, 110-2.
- Seddon, J. M., Rosner, B., Sperduto, R. D., Yannuzzi, L., Haller, J. A., Blair, N. P. & Willett, W. (2001) Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 119, 1191-9.
- Seddon, J. M., Cote, J. & Rosner, B. (2003) Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol*, 121, 1728-37.
- Seddon, J. M., George, S. & Rosner, B. (2006) Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*, 124, 995-1001.
- Shoda, R., Matsueda, K., Yamato, S. & Umeda, N. (1996) Epidemiologic analysis of Crohn disease in Japan: increased dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids and animal protein relates to the increased incidence of Crohn disease in Japan. *Am J Clin Nutr*, 63, 741-5.
- Siguel, E. N. & Lerman, R. H. (1996) Prevalence of essential fatty acid deficiency in patients with chronic gastrointestinal disorders. *Metabolism*, 45, 12-23.
- Smith, W., Mitchell, P. & Leeder, S. R. (2000) Dietary fat and fish intake and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*, 118, 401-4.
- Souied, E. H., Benlian, P., Amouyel, P., Feingold, J., Lagarde, J. P., Munnich, A., Kaplan, J., Coscas, G. & Soubrane, G. (1998) The epsilon4 allele of the apolipoprotein E gene as a potential protective factor for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 125, 353-9.
- Soueid, E.-H., Leveziel, N., Delcourt, C. & Carriere, I. (2006) Lipid profile. High HDL and low PUFAs levels in exudative AMD patients. *ARVO - Summer Eye Research Conference 2006*.
- Stephensen, C. B. (2004) Fish oil and inflammatory disease: is asthma the next target for n-3 fatty acid supplements? *Nutr Rev*, 62, 486-9.
- Strom, K., Janzon, L., Mattisson, I., Rosberg, H. E. & Arborelius, M. (1996) Asthma but not smoking-related airflow limitation is associated with a high fat diet in men: results from the population study "Men born in 1914", Malmo, Sweden. *Monaldi Arch Chest Dis*, 51, 16-21.

- Sun, D., Krishnan, A., Zaman, K., Lawrence, R., Bhattacharya, A. & Fernandes, G. (2003) Dietary n-3 fatty acids decrease osteoclastogenesis and loss of bone mass in ovariectomized mice. *J Bone Miner Res*, 18, 1206-16.
- Takemura, Y., Sakurai, Y., Honjo, S., Tokimatsu, A., Gibo, M., Hara, T., Kusakari, A. & Kugai, N. (2002) The relationship between fish intake and the prevalence of asthma: the Tokorozawa childhood asthma and pollinosis study. *Prev Med*, 34, 221-5.
- Tan, J. S., Wang, J. J., Flood, V. & Mitchell, P. (2009) Dietary fatty acids and the 10-year incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 127, 656-65.
- Tavani, A., Negri, E. & La Vecchia, C. (1996) Food and nutrient intake and risk of cataract. *Ann Epidemiol*, 6, 41-6.
- Tidow-Kebritchi, S. & Mobarhan, S. (2001) Effects of diets containing fish oil and vitamin E on rheumatoid arthritis. *Nutr Rev*, 59, 335-8.
- Trebble, T. M., Arden, N. K., Wootton, S. A., Calder, P. C., Mullee, M. A., Fine, D. R. & Stroud, M. A. (2004) Fish oil and antioxidants alter the composition and function of circulating mononuclear cells in Crohn disease. *Am J Clin Nutr*, 80, 1137-44.
- Van Der Tempel, H., Tulleken, J. E., Limburg, P. C., Muskiet, F. A. & Van Rijswijk, M. H. (1990) Effects of fish oil supplementation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 49, 76-80.
- Watkins, B. A., Li, Y., Lippman, H. E. & Seifert, M. F. (2001) Omega-3 polyunsaturated fatty acids and skeletal health. *Exp Biol Med (Maywood)*, 226, 485-97.
- Weiss, L. A., Barrett-Connor, E. & Von Muhlen, D. (2005) Ratio of n-6 to n-3 fatty acids and bone mineral density in older adults: the Rancho Bernardo Study. *Am J Clin Nutr*, 81, 934-8.
- Woods, R. K., Thien, F. C. & Abramson, M. J. (2002) Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001283.
- Zalata, A. A., Christophe, A. B., Depuydt, C. E., Schoonjans, F. & Comhaire, F. H. (1998a) The fatty acid composition of phospholipids of spermatozoa from infertile patients. *Mol Hum Reprod*, 4, 111-8.
- Zalata, A. A., Christophe, A. B., Depuydt, C. E., Schoonjans, F. & Comhaire, F. H. (1998b) White blood cells cause oxidative damage to the fatty acid composition of phospholipids of human spermatozoa. *Int J Androl*, 21, 154-62.

6. DETERMINATION DES ANC CHEZ L'ADULTE

6.1. Détermination de la part des lipides totaux dans l'apport énergétique

La part des lipides totaux dans l'apport énergétique est indissociable de celles des protéines et des glucides. Les données disponibles ont conduit à définir un besoin physiologique en AG totaux de 30 % de l'apport énergétique (AE). En effet, un apport en lipides inférieur à 30 % de l'AE conduit à réduire très significativement les apports en AGPI (DHA) en dessous des besoins dans le contexte alimentaire des pays occidentaux. En prévention primaire, les données disponibles indiquent clairement que la quantité d'énergie totale, et non la teneur en lipides des régimes, est très généralement corrélée au risque de maladies telles que syndrome métabolique, diabète, obésité, maladies cardio-vasculaires, cancers et DMLA. Elles indiquent également que la forte diminution de la part des lipides en deçà de 35 % de l'AE, au profit de glucides, n'induit au mieux aucun bénéfice en termes de réduction du risque des maladies évoquées. Ainsi, après considération des besoins physiologiques minimaux (chapitre 2) et optimaux (considération des données physiopathologiques, chapitre 5), un apport en lipides totaux de 35 à 40 % de l'AE est conseillé chez l'adulte pour un apport énergétique proche de 2000 kcal (**Tableau 19**).

6.2. Détermination des ANC pour les différents AG

Les ANC, présentés dans le **Tableau 19**, sont établis pour le sujet adulte (homme ou femme) pour un apport énergétique de 2000 kcal, Sont présentés : le besoin physiologique minimal (limité aux AG indispensables), les besoins physiologiques optimaux estimés, en terme de prévention pour chaque maladie, et enfin l'ANC. En l'absence de données spécifiques, les besoins physiologiques estimés sont applicables au sujet âgé.

Au vu des données récentes, la classification biochimique des AG « polyinsaturés, monoinsaturés et saturés » ne correspond pas à la diversité des AG, à la précision des études, à la spécificité des fonctions et effets et présente peu d'intérêt pour la santé publique. Ainsi, dans cet avis, on distingue les AG indispensables et les AG non indispensables (**Tableau 19**).

Tableau 19. ANC pour un adulte consommant 2000 kcal.

Les valeurs sont exprimées, excepté pour l'EPA et le DHA, en **pourcentage de l'apport énergétique sans alcool**, que l'on appellera « apport énergétique » (AE), par souci de simplification. Dans le cas du DHA et de l'EPA, les valeurs sont exprimées en milligrammes dans la mesure où les études disponibles ont utilisé cette unité.

		BESOIN PHYSIO- LOGIQUE MINIMAL*	PREVENTION DU RISQUE				ANC 2010	
			Syndrome métabolique- diabète- obésité	Maladies cardiovasculaires	Cancers : sein et côlon**	Maladies neuro- psychiatriques		Autres maladies : DMLA***
Lipides totaux ^a		30 ^b	30-40	35-40 ^c	35-40	35-40 ^d	<40	35-40 ^c
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	500 mg	≥ 200-300 mg	500 mg	250 mg
AG non indispensables	Acide eicosapentaénoïque EPA, C20:5 n-3	-						
	Acide laurique (C12:0) + Acide myristique (C14:0) + Acide palmitique (C16:0)	-	-	≤8 ^h	-	-	-	≤ 8
	AG saturés totaux	-	- ^k	≤12	≤12 ^l	-	-	≤12
	Acide oléique C18:1 n-9	-	-	≤20 ^m	-	-	-	15-20
	Autres AG non indispensables ⁿ	-	-	-	-	-	-	-

* correspond pour les AG à un apport nécessaire pour éviter tout syndrome de déficit alimentaire en AG indispensables. Ces recommandations assurent un bon fonctionnement de l'ensemble de l'organisme et notamment le développement et le fonctionnement cérébral

** parmi les cancers étudiés, seules les études relatives aux cancers du sein et du côlon permettent d'établir des recommandations

*** parmi les maladies étudiées, seules les études relatives à la DMLA permettent d'établir des recommandations

«-» absence de données bibliographiques permettant de conclure

^a Les valeurs ne s'appliquent que pour un apport énergétique proche de 2000 kcal et une balance énergétique équilibrée

^b Un besoin minimum de 30 % paraît souhaitable pour assurer l'apport minimum en AGPI indispensables. De plus, il n'y a aucun bénéfice à descendre en deçà de 30 %

^c Pour des apports de moins de 35 %, il n'y a pas de bénéfice établi pour la santé cardiovasculaire

^d Les valeurs proposées pour la prévention des risques de maladies cardiovasculaires et de syndrome métabolique peuvent s'appliquer en l'absence de données spécifiques étant donnée la possibilité d'un lien pathogénique

^e En l'absence de données spécifiques, le besoin physiologique s'applique

^f Sur la base d'études d'observation qui montrent que des apports excessifs en acide linoléique, supérieurs à 2,5 % ou à 5,5 %, selon les études, sont associés à une disparition de l'effet bénéfique des AGPI n-3 LC. La valeur de 4 % a donc été prudemment choisie

^g La valeur de l'ANC tient compte du fait qu'un certain nombre de données suggère une limite maximale d'apport en acide linoléique

^h Cette donnée est déduite d'études épidémiologiques d'observation et non d'études d'intervention formelles

ⁱ Besoins en EPA+DHA pouvant atteindre 750 mg pour les sujets à haut risque cardiovasculaire (prévention secondaire)

^j Les données regroupant souvent les effets EPA + DHA, la valeur de 250 mg est donc obtenue par soustraction

^k Absences de données cliniques cohérentes

^l Données restreintes au cancer du sein

^m Sur la base de la conjonction d'études épidémiologiques et de données cliniques suggérant une valeur limite d'apport

ⁿ « Autres AG non indispensables » représentent un ensemble d'AG consommés en faible quantité pour lesquels il n'y a pas d'ANC définissable actuellement. Ces AG qui représentent environ 2 % de l'AE comprennent notamment des AGMI (16:1 n-7, 18:1 n-7 ; 22:1 n-9...), des AGPI (18:3 n-6, 20:3 n-6, 20:4 n-6 ; 18:4 n-3, 20:4 n-3, 22:5 n-3...) et des AG *trans* et conjugués (18:2 n-7*t* ; 18:2 n-7 *9c,11t*). En ce qui concerne les AG *trans*, il est rappelé que leur niveau d'apport maximal est limité à 2 % (Afssa, 2005)

6.2.1. Acides gras indispensables

Compte tenu des données scientifiques disponibles, l'évaluation des besoins physiologiques chez l'homme et la femme adultes se limite à trois AG indispensables : l'acide linoléique (C18:2 n-6), l'acide α -linoléique (C18:3 n-3) et un de ses dérivés, le DHA (acide docosahexaénoïque, C22:6 n-3). Le caractère indispensable du DHA est lié à sa faible formation par conversion de l'acide α -linoléique et a conduit à la définition d'un besoin physiologique minimal.

a) Acide linoléique

Les recommandations pour cet AG ont régulièrement évolué à la hausse depuis l'établissement de son caractère indispensable. Un débat au niveau international est ensuite apparu, suggérant que les besoins proposés étaient surestimés dans les études épidémiologiques en raison de l'absence de mesure précise des apports en AGPI n-3 et dans les études cliniques en raison de l'absence d'apport notable d'AGPI n-3. Or, chez l'animal, l'ajout d'acide α -linoléique aux régimes carencés en acide linoléique réduisait les besoins spécifiques en acide linoléique en limitant les signes de carence et les altérations observées sur la croissance. La nécessité de préciser le besoin physiologique minimal en acide linoléique a également pour objectif de limiter le déséquilibre entre les deux familles d'AGPI lorsque la consommation en AGPI n-3 est basse (précurseur α -linoléique et dérivés à longue chaîne). En effet, ce déséquilibre est préjudiciable à la synthèse et à la disponibilité des AGPI-LC n-3 (EPA et DHA) et à leur incorporation dans les tissus, ce qui pourrait accentuer des perturbations physiologiques et contribuer à la survenue de maladies telles que certaines affections neuro-psychiatriques, les maladies cardiovasculaires, certaines maladies inflammatoires, le diabète et l'obésité. Dans ce cadre, un rapport acide linoléique/acide α -linoléique inférieur à 5 est généralement admis. Au total, sur la base des données disponibles, le besoin physiologique minimal en acide linoléique est estimé à 2 % de l'AE, ce qui équivaut à $4,4 \text{ g.j}^{-1}$ pour un apport énergétique de 2000 Kcal.j^{-1} .

L'Agence établit l'ANC à 4 % de l'AE. Cette valeur résulte à la fois du souci d'atteindre un total en AGPI favorable à la prévention cardiovasculaire et d'en limiter les apports pour respecter le rapport acide linoléique/acide α -linoléique inférieur à 5, et ainsi prévenir des maladies, étudiées sur la base de marqueurs de risque, ou parfois sur la base de données d'incidence comme dans le cas de la DMLA.

b) Acide α -linoléique

Précurseur de la famille n-3, l'indispensabilité de cet AG est liée à son rôle dans le bon fonctionnement cérébral et visuel. Il a été montré récemment que chez l'Homme, l'acide α -linoléique est extrêmement catabolisable et très faiblement converti en DHA, alors que chez le rongeur, son catabolisme est plus faible. Il convient donc, afin de couvrir les besoins de la quasi-totalité de la population, de définir pour l'Homme un besoin physiologique minimal plus élevé que la valeur issue des études animales sur rongeurs. Sur la base des données disponibles, le besoin physiologique minimal en acide α -linoléique est estimé à 0,8 % de l'AE pour l'adulte, ce qui équivaut à $1,8 \text{ g.j}^{-1}$ pour un AE de 2000 Kcal.j^{-1} .

L'ANC est fixé à 1 % de l'AE compte tenu de données favorables déduites de nombreuses études épidémiologiques d'observation dans le domaine cardiovasculaire, de la nécessité d'atteindre un total d'AGPI n-3 + n-6 favorable à la prévention cardio-vasculaire et de maintenir un rapport linoléique/ α -linoléique strictement inférieur à 5.

Le rapport linoléique/ α -linoléique présente aujourd'hui moins d'intérêt dès lors que les besoins physiologiques en acides linoléique et α -linoléique sont mieux établis et couverts et que les apports en EPA et DHA sont adéquats. Cependant, ce rapport peut rester un repère pratique dans le cadre d'une alimentation globale. Il garde aussi son importance dans les cas de déséquilibre par déficit d'apport en acide α -linoléique et/ou par excès d'apport en acide linoléique et plus encore si s'ajoute un déficit d'apport en EPA et DHA.

c) Acide docosahexaénoïque

Cet AG de la famille n-3 est un constituant majeur de la structure et du fonctionnement cérébral et visuel. Les données nouvelles, en particulier celles relatives à la très faible conversion de l'acide α -linoléique en DHA aujourd'hui clairement démontrée, ont conduit à fixer le besoin physiologique minimal à 250 mg.j⁻¹ pour un adulte (soit 0,113 % de l'énergie), valeur 2 fois plus élevée que celle suggérée en 2001.

Les données bibliographiques liées à la prévention des différents risques liés aux maladies évoquées ci-dessus conduisent généralement à des valeurs de l'ordre de 500 mg.j⁻¹ pour la somme EPA+DHA, du fait de la consommation et de l'utilisation de poissons et d'huile de poisson (sources qui regroupent EPA+DHA dans des proportions assez proches) dans les études épidémiologiques et cliniques. Ainsi, l'Agence établit pour le DHA un ANC de 250 mg.j⁻¹.

6.2.2. Acides gras non indispensables

a) Acide eicosapentaénoïque (EPA ; C20:5 n-3)

Les fonctions qu'exerce cet AGPI n-3 sont essentielles (précurseur d'une famille d'eicosanoïdes) mais on ne dispose pas actuellement d'arguments suffisants pour le considérer comme rigoureusement indispensable et définir un besoin physiologique minimal. En effet, la conversion de l'acide α -linoléique en EPA est significative dès lors que les apports en acide α -linoléique (et en acide linoléique pour des raisons de compétition) sont adéquats. En revanche, en termes de prévention du risque, un ANC pour l'EPA a été défini, sur la base des données bibliographiques regroupant souvent EPA et DHA, apportés en quantités similaires par les huiles de poisson ou des poissons. Ainsi, un ANC de 250 mg.j⁻¹ est défini pour l'EPA sur la base de données de prévention, par soustraction à partir de la valeur de 500 mg.j⁻¹ pour la somme EPA+DHA.

b) AG saturés

Les AGS ne peuvent plus être considérés comme un ensemble car ils diffèrent par leur structure, leur métabolisme, leurs fonctions cellulaires et même leurs effets délétères en cas d'excès.

Il convient désormais de distinguer le sous-groupe « acides laurique, myristique et palmitique » qui est athérogène en cas d'excès.

Sur la base d'études d'observation et non d'intervention formelles, l'Agence établit pour ce sous-groupe un apport maximal de 8 % de l'AE.

Les autres AGS, en particulier les chaînes courtes et moyennes n'ont pas d'effet délétère connu et plutôt même des effets favorables pour certains d'entre eux. Toutefois, à l'heure actuelle, il n'est pas possible de fixer pour eux des recommandations et l'Agence considère prudent de maintenir un apport en AGS totaux inférieur à 12 % de l'AE.

c) Acide oléique

L'acide oléique est désormais bien identifié au sein du groupe hétérogène « monoinsaturés » dont il est le composant très majoritaire dans l'alimentation.

L'ANC pour l'acide oléique est exprimé par une fourchette de 15 à 20 % de l'AE. La limite inférieure d'apport est sous-tendue par le risque lié à la substitution de l'acide oléique par les AGS « athérogènes en excès ». Quant à la limite supérieure d'apport, elle est suggérée par des données épidémiologiques et cliniques sur les facteurs de risque cardiovasculaires.

d) Autres AG non indispensables

Ce groupe intègre un ensemble d'AG variés (AGMI, AGPI, AG *trans* et AG conjugués), chacun présent en très faible quantité, mais dont le total représente environ 2 % de l'AE. Ils peuvent exercer des rôles physiologiques majeurs comme l'acide arachidonique (C20:4 n-6), précurseur d'une famille d'eicosanoïdes, fourni par ailleurs par la conversion active de l'acide linoléique, ou des rôles physiologiques potentiellement importants comme certains AGPI n-3 (acide stéaridonique C18:4 n-3 et surtout l'acide docosapentaénoïque C22:5 n-3) qui sont convertibles en EPA ou DHA. C'est aussi le cas de certains AG conjugués comme l'acide ruménique.

Pour l'ensemble de ces AG, les données disponibles sont insuffisantes pour définir un besoin physiologique et un ANC.

7. BESOINS ET ANC POUR LES POPULATIONS PARTICULIERES : FEMMES ENCEINTES ET ALLAITANTES, NOURRISSONS, ENFANTS ET PERSONNES AGEES

7.1. Femmes enceintes ou allaitantes

L'incorporation des AGPI à longue chaîne dans les membranes du système nerveux (cerveau, rétine...) est un facteur environnemental d'importance dans la mise en place et la maturation des performances cérébrales du fœtus et du nouveau-né (voir ci-dessous 7.1.1.b). Elle concerne pour l'essentiel le DHA dont le champ d'action touche de multiples fonctions cellulaires faisant intervenir les médiateurs lipidiques (eicosanoïdes, docosanoïdes, ...), l'activité de récepteurs et transporteurs transmembranaires, la libération et le captage des neurotransmetteurs, le métabolisme énergétique, la régulation génique d'enzymes et de protéines impliquées notamment dans le métabolisme énergétique, la différenciation et la mort cellulaire (voir chapitre 4). Cet AGPI s'incorpore massivement dans le cerveau entre le 3^{ème} trimestre de grossesse et les 2 premières années de la vie et suit le développement neuronal (Clandinin et al., 1980 ; Martinez et Mougan, 1998).

Ainsi, l'apport alimentaire en AGPI précurseurs (acides linoléique et α -linoléique) et à longue chaîne (DHA) de l'alimentation maternelle pendant la grossesse et la phase d'allaitement est un paramètre qui peut jouer simultanément sur le développement cérébral du nouveau-né (grossesse et allaitement) mais également sur la santé de la mère (grossesse). Les besoins nutritionnels physiologiques en AGPI précurseurs pour la femme enceinte et allaitante s'inspirent de ceux proposés pour l'Homme adulte car nous ne disposons pas de données expérimentales spécifiques. Ils sont donc estimés à 2,0 % de l'apport énergétique pour l'acide linoléique et 0,8 % pour l'acide α -linoléique, ce qui correspond à des niveaux d'ingestions respectifs, pour ces deux AGPI, de 4,6 et 1,8 g pour la femme enceinte et de 5,0 et 2,0 g pour la femme allaitante (**Tableau 20**).

Tableau 20. Evaluation des besoins physiologiques en AGPI précurseurs et dérivés chez la femme enceinte (3^{ème} trimestre) et allaitante.

	Acide linoléique (g.j ⁻¹)	Acide α -linoléique (g.j ⁻¹)	Acide docosahexaénoïque (mg.j ⁻¹)
Femme enceinte	4,6	1,8	250
Femme allaitante	5,0	2,0	250

Ration énergétique quotidienne de 8,6 MJ (femme enceinte, 2050 Kcal) et de 9,4 MJ (femme allaitante, 2250 Kcal) fournissant 35-40 % de calories sous forme d'AG (ANC 2001).

7.1.1. Grossesse : conséquences sur les paramètres de grossesse et sur le développement du fœtus et du nourrisson

Au cours des dernières années, un nombre important de travaux cliniques et épidémiologiques ont été conduits pour déterminer si l'apport en AGPI n-3 à longue chaîne préformés (sous forme de poisson ou d'huile de poisson) était également un paramètre nutritionnel d'importance pouvant exercer des effets bénéfiques sur plusieurs paramètres de la grossesse en ce qui concerne l'EPA et le DHA (Olsen et al., 1986), et sur le développement cognitif et visuel du jeune enfant en ce qui concerne le DHA (Helland et al., 2001). En effet, l'incorporation massive du DHA au niveau cérébral au cours de cette période est dépendante de l'alimentation maternelle. Par ailleurs, bien que la femme en âge de procréer possède des capacités de conversion de l'acide α -linoléique en EPA et en DHA bien supérieures à celle de l'homme adulte, celles-ci restent faibles et insuffisantes pour couvrir les besoins spécifiques en DHA du cerveau du fœtus et du nouveau-né (Burdge et Calder, 2005, Childs et al., 2008). Ainsi, l'accroissement de la consommation d'acide α -linoléique par la femme enceinte à hauteur de $2,8 \text{ g.j}^{-1}$ à partir de la 14^{ème} semaine postconceptionnelle ne prévient pas la diminution de la concentration plasmatique de DHA caractéristique de la fin de grossesse et n'accroît nullement le statut sanguin en DHA du nouveau-né (de Groot et al., 2004). Enfin, il ressort des études d'enquête alimentaire que la consommation en AGPI n-3 (précurseur et notamment en longue chaîne) est jugée insuffisante dans une fraction importante des femmes enceintes (et en toute probabilité des femmes allaitantes) vivant en Europe et en Amérique du Nord (de Groot et al., 2004, Innis et Elias, 2003, Loosemore et al., 2004). Ainsi dans une étude canadienne (Innis et Elias, 2003), 25 % des femmes au 3^{ème} trimestre de grossesse consomment quotidiennement moins de DHA que la quantité globale accumulée quotidiennement chez le fœtus (environ 67 mg.j^{-1} de DHA) (Clandinin et al., 1981). Ces observations peuvent être à l'origine de l'augmentation de la quantité plasmatique de 22:5 n-6 chez la femme en fin de gestation, marqueur d'un déficit d'apport alimentaire en AGPI n-3 (de Groot et al., 2004).

L'ensemble de ces travaux a fait l'objet de publication de synthèses scientifiques et de méta-analyses récentes (Assessment Evidence Report/Technology, 2005, Cetin et Koletzko, 2008, Koletzko et al., 2008, Koletzko et al., 2007).

a) Paramètres de grossesse

Plusieurs études épidémiologiques d'observation ont montré que les femmes issues de populations fortes consommatrices de poisson présentent une durée de grossesse plus élevée associée à un poids des enfants à la naissance plus élevé et une fréquence de prématurité plus faible (Olsen et Joensen, 1985, Jensen, 2006). Des études cliniques randomisées ont été réalisées afin de tester l'efficacité sur ces paramètres d'une supplémentation en AGPI-LC n-3. Une méta-analyse réalisée sur la vingtaine d'études publiées et conduites dans des conditions éminemment variables (date de l'intervention nutritionnelle, dose s'échelonnant entre 140 et 1200 mg.j^{-1} de DHA en présence ou non d'EPA) conclut à un effet possible mais limité (2 à 3 jours) de l'apport en ces AGPI sur la durée de grossesse, mais sans impact sur les autres paramètres, y compris la taille à la naissance (Szajewska et al., 2006, Cetin et Koletzko, 2008). Une réduction du risque de naissance prématurée est cependant envisagée pour les populations à risque (Horvath et al., 2007).

Un effet bénéfique potentiel des AGPI n-3 a été également envisagé pour la prééclampsie qui est une maladie fréquente chez la femme enceinte, caractérisée notamment par une hypertension artérielle associée à une hyperlipémie et une résistance à l'insuline élevée. La méta-analyse réalisée sur les 6 études d'intervention randomisées conduites à ce jour ne permet pas de conclure à un effet des AGPI n-3 sur cette maladie

(Makrides et al., 2006). Enfin, le lien qui existe entre la consommation d'AGPI n-3 et le risque de dépression post-partum sera traité en détail dans le chapitre 7.1.2.

b) Développement du fœtus et du nourrisson

L'accumulation des AGPI à longue chaîne dans les tissus nerveux (cerveau) du fœtus commence dès la seconde moitié de la grossesse et devient considérable au cours du dernier trimestre de grossesse (Innis, 1991). L'accumulation des AGPI n-6 (principalement sous la forme d'acide arachidonique) s'effectue plus précocement que celle des AGPI n-3 (DHA). En mesurant la teneur en AG de différents organes chez le fœtus lors d'études post-mortem, il a été calculé que les besoins du fœtus en AGPI n-6 et n-3 au cours du 3^{ème} trimestre sont de 400 et 50 mg.kg⁻¹.j⁻¹, respectivement (Clandinin et al., 1981). Près de 80 % des AGPI déposés sont accumulés dans les tissus adipeux, soulignant l'importance de la constitution de ces réserves corporelles au cours du développement in utero pour couvrir une partie des besoins du nourrisson au cours des premiers mois de la vie. L'apport au fœtus est assuré par un transfert placentaire faisant intervenir des protéines spécifiques de liaison et de transport des AG (FABP, FATP) (Innis, 2005). L'hypothèse communément admise indique que les tissus fœtaux, y compris le placenta, possèdent des capacités de conversion des AGPI précurseurs de faible amplitude (Chambaz et al., 1985, Crawford, 2000, Yavin et al., 2001, Haggarty, 2002). Par ailleurs, ces protéines placentaires semblent être plus sélectives vis à vis des longues chaînes car les concentrations en AGPI-LC sont plus élevées dans la circulation fœtale que dans la circulation maternelle (Crawford et al., 1976), et l'isoforme 4 des FAT (FAT-4) est liée étroitement à la teneur en DHA du cordon suggérant que cette dernière est le transporteur placentaire sélectif de cet AGPI. Ainsi, l'incorporation des acides arachidonique et docosahexaénoïque dans les tissus du fœtus dépend fortement de ce processus de transfert placentaire, lui-même conditionné par la présence de ces AGPI dans l'alimentation maternelle.

Les études cliniques menées chez la femme enceinte démontrent clairement que la supplémentation du régime maternel avec des AGPI n-3, et notamment du DHA, augmente les concentrations plasmatiques en DHA de la femme enceinte et du nourrisson à la naissance (Connor et al., 1996, Al et al., 2000, Dunstan et al., 2004, Helland et al., 2006, Krauss-Etschmann et al., 2007, Innis et Friesen, 2008). Cependant, elles ne permettent pas d'affirmer des conséquences au niveau du développement neurofonctionnel du fœtus et à plus long terme celui du nouveau-né. En effet, la majorité des études a été conduite en intervenant simultanément sur les périodes de grossesse et de lactation et en mesurant le développement cognitif du nourrisson et/ou du jeune enfant. Celles de Helland et al., (Helland et al., 2003, Helland et al., 2008) illustrent le type de démarche expérimentale utilisée et les résultats obtenus. Une cohorte de 143 femmes recrutées à la 18^{ème} semaine de grossesse a reçu jusqu'au 3^{ème} mois suivant la naissance 10 mL d'huile de maïs (groupe placebo) ou 10 mL d'huile de foie de morue délivrant des doses journalières élevées d'AGPI n-3 (≈1200 mg de DHA et 800 mg d'EPA). Les données sur le développement cognitif des enfants (test de Kaufman K-ABC) mesuré à l'âge de 4 et 7 ans mettent en évidence des scores plus élevés dans le groupe ayant reçu l'huile de foie de morue. Elles soulignent ainsi l'importance de l'apport en AGPI-LC n-3 pendant la grossesse et l'allaitement sur le développement cérébral et ses conséquences à long terme, sans toutefois pouvoir mesurer l'importance respective de l'une ou l'autre de ces 2 périodes physiologiques. Par ailleurs, la corrélation mise en évidence entre la concentration de DHA dans le plasma des mères à la 35^{ème} semaine de grossesse et le score de développement cérébral ne permet pas d'affirmer un effet spécifique d'un apport alimentaire en DHA au cours de la période de grossesse (Helland et al., 2008). Les autres données disponibles concernent des études de corrélations entre le statut sanguin en DHA de la mère ou du nourrisson à la naissance et le développement visuel (électrorétinogramme, acuité visuelle) (Malcolm et al., 2003a, Malcolm et al., 2003b) et cognitif (habituation) (Colombo et al., 2004) chez l'enfant au cours des 2

premières années, soulignant systématiquement des relations positives entre ces paramètres.

L'apport alimentaire en DHA (et en acide α -linoléique) pendant la grossesse revêt également une importance manifeste pour le développement du nourrisson à travers la constitution des réserves corporelles en AGPI n-3 de la mère conditionnant leur transfert en quantité élevée 1) dans les lipides du lait maternel par mobilisation (Dunstan et al., 2007), et 2) vers le fœtus lors d'une grossesse ultérieure en favorisant la reconstitution rapide de ces réserves qui demandent normalement plusieurs mois (Al et al., 2000). Enfin, cet apport est par ailleurs déterminant dans la constitution des réserves corporelles du nouveau-né à la naissance, réserves permettant de couvrir en partie les besoins au cours des premiers mois de la vie. Il a été ainsi montré que le statut en DHA à la naissance détermine de façon marquée l'évolution du statut postnatal des enfants quelle que soit la nature du lait consommé (lait maternel, laits infantiles supplémentés ou non en DHA) (Guesnet et al., 1999). Ainsi, les enfants ayant un capital en DHA élevé à la naissance présenteront une diminution limitée de leur concentration sanguine en cet AGPI, même si leur alimentation apporte exclusivement de l'acide α -linoléique.

7.1.2. Allaitement et besoins spécifiques en AGPI à longue chaîne

a) Composition du lait maternel

Le lait maternel est le lait de référence du nourrisson pendant les 6 premiers mois de vie mais sa composition est variable et dépend en partie de l'alimentation maternelle. En conséquence, les besoins du nourrisson ne peuvent pas être déduits par la simple extrapolation des quantités en AGPI du lait maternel. Toutefois, la compréhension de la physiologie du lait maternel peut nous donner des indications pour déterminer les besoins du nourrisson.

Au cours de la lactation, la teneur en AGPI se modifie avec une augmentation de l'acide linoléique et de l'acide α -linoléique entre le colostrum, le lait de transition et le lait mature alors que la teneur en AGPI-LC diminue (Jensen, 1999). Bien que sa composition change dans le temps et d'une femme à l'autre, le lait maternel contient toujours des AGPI-LC et en particulier de l'ARA et du DHA (Jensen, 1999). La teneur en AGPI-LC ne varie de façon superposable que si l'on considère les n-6 ou les n-3 (Brenna et al., 2007). En effet, des études relativement récentes utilisant les isotopes stables montrent que 90 % de l'acide arachidonique du lait maternel provient de la mobilisation des pools maternels, essentiellement le tissu adipeux et le plasma (Del Prado et al., 2001). Cette contribution importante du tissu adipeux et des autres réserves maternelles peut en fait être biologiquement bénéfique pour l'enfant car elle assure un apport relativement stable en cet AGPI même si le régime de la mère change sur une courte période. La concentration en acide arachidonique du lait maternel est donc relativement constante d'une femme à l'autre.

A l'opposé, les concentrations en DHA du lait maternel varient considérablement, notamment avec l'alimentation de la mère (Brenna et al., 2007, Jensen, 1999, Makrides et al., 1996). Des études randomisées de supplémentation maternelle ont clairement montré un effet direct de la supplémentation sur les concentrations en DHA du lait maternel (Jensen et al., 2000). Par ailleurs, les études avec les isotopes stables montrent que la proportion de DHA issu de l'alimentation et transféré dans le lait maternel est constante quelle que soit la quantité de DHA présente dans l'alimentation (Fidler et al., 2000). L'ensemble de ces données montre que l'apport en DHA de l'enfant allaité est directement dépendant de la consommation maternelle d'aliments riches en AGPI-LC n-3.

Compte tenu de ces variations, la question des concentrations optimales en ARA et DHA du lait maternel reste entière en particulier parce que dans les pays industrialisés où il n'existe pas de malnutrition, les concentrations en DHA du lait maternel varient du simple au double. Il est possible que cette dernière observation soit à mettre en rapport avec les modifications des consommations alimentaires dans les pays industrialisés au cours de ces dernières décennies. En effet, une diminution des apports en AGPI n-3 et une augmentation des apports en AGPI n-6 ont été observées dans la plupart des pays industrialisés en particulier en Amérique du Nord (Ailhaud et al., 2006). Ces données suggèrent ainsi que les concentrations en AGPI du lait maternel pourraient être suboptimales, voire insuffisantes, en particulier aux USA.

La teneur en DHA du lait maternel est également affectée par des facteurs génétiques. Par exemple, les femmes allaitantes avec le variant 347S du gène codant pour l'ApoA-IV ont des teneurs en DHA dans leur lait 40 % supérieures après avoir mangé un repas enrichi en DHA par rapport aux femmes avec le variant 347T (Weinberg, 2005). En outre, la teneur en lipides totaux du lait maternel des femmes avec le variant E4 de l'ApoE est très inférieure à celle des femmes qui n'ont pas ce variant. Il est également intéressant de noter que les effets de l'allaitement sur le développement du quotient intellectuel sont atténués par des variations génétiques portant sur le métabolisme des AG comme le gène FADS2 (Caspi et al., 2007). Les facteurs environnementaux autres que le régime maternel peuvent également influencer le contenu en DHA du lait maternel. La quantité de DHA dans le lait de femmes fumeuses est inférieure à celle des mères non fumeuses 1 et 3 mois après la naissance (Agostoni et al., 2003). Enfin, la durée de la gestation modifie également la teneur en DHA du lait maternel, les teneurs étant plus élevées chez les femmes ayant accouché prématurément (Bokor et al., 2007).

b) Variation du statut maternel après la grossesse.

Il est raisonnable de penser que les besoins maternels en DHA sont augmentés pendant la période de lactation en raison des quantités de DHA excrétées dans le lait. On a en effet observé que les concentrations maternelles en DHA dans les phospholipides plasmatiques diminuent après l'accouchement chez les femmes ayant un régime occidental typique (Makrides et Gibson, 2000). La supplémentation en DHA des femmes allaitantes augmente le contenu en DHA du lait maternel (Makrides et al., 1996, Henderson et al., 1992, Jensen et al., 2000). A l'inverse, la supplémentation des femmes allaitantes avec de l'acide α -linoléique augmente la concentration en acide α -linoléique du lait mais n'a pas ou peu d'effet sur les concentrations en DHA du lait maternel (Francois et al., 2003). Théoriquement, le statut en DHA avant la grossesse et les apports en DHA au cours de la grossesse peuvent moduler les besoins en DHA pendant la lactation. Bien que la supplémentation en DHA pendant la grossesse puisse augmenter le contenu en DHA du lait maternel (Dunstan et al., 2007), la supplémentation pendant la lactation ou pendant la grossesse et la lactation est plus efficace pour modifier le contenu en DHA du lait maternel (Boris et al., 2004, Bergmann et al., 2008).

Puisque le DHA est présent à des concentrations élevées dans le cerveau et la rétine et qu'il s'accumule rapidement dans les tissus neuraux pendant l'enfance (Martinez, 1992, Clandinin et al., 1980), l'apport de DHA en période postnatale *via* le lait maternel est considéré comme essentiel pour le développement visuel et neurologique optimal pendant les premiers mois de vie. Ainsi, on s'attendrait à ce que la consommation de DHA par la mère pendant la période de lactation soit un facteur essentiel déterminant non seulement le contenu en DHA du lait maternel mais aussi les fonctions et le développement neurosensoriel des nourrissons. Il est également biologiquement possible que la prise maternelle de DHA pendant la lactation puisse influencer le statut immunologique infantile,

l'incidence ou la sévérité de la dépression maternelle et les fonctions cognitives maternelles. Tous ces résultats sont potentiellement importants pour estimer le besoin physiologique de DHA pendant la lactation.

c) Estimation du contenu optimal du lait humain – Estimation des besoins en DHA recommandés pendant la lactation

Il serait utile d'estimer des apports de référence ainsi qu'un apport supérieur pour le DHA pendant la période de lactation. Des données d'études observationnelles et d'études d'intervention peuvent être utilisées pour estimer ces recommandations. Les études en double aveugle bien conduites ont de nombreux avantages sur les études précédentes car elles neutralisent un certain nombre de variables de confusion et permettent d'étudier la possibilité d'une relation de cause à effet. Seules quelques rares études de ce type ont été réalisées pour évaluer l'effet des apports en DHA pendant la lactation. Les données des études disponibles peuvent fournir des informations utiles pour estimer les prises de DHA optimales pendant cette période importante de la vie sans, peut être, permettre d'établir des apports recommandés très précis. Plusieurs facteurs potentiellement importants doivent être considérés en évaluant l'impact du DHA pendant la lactation. Ces facteurs incluent la composition en AG autres que le DHA contenus dans les suppléments utilisés, la durée et le timing de la supplémentation, les apports de base de la population étudiée, les facteurs génétiques et la pertinence et la sensibilité des méthodes employées pour évaluer les effets.

d) Effets sur la fonction visuelle et/ou le développement neurologique du nourrisson de la prise maternelle et/ou du statut en DHA pendant la lactation

Les études évaluant l'impact de la supplémentation maternelle en DHA pendant la lactation sur le développement visuel et neurologique des enfants sont peu nombreuses et sont résumées ci-dessous.

Les études observationnelles réalisées par Innis et collaborateurs ont démontré qu'il existait une meilleure acuité visuelle à 2 et 12 mois chez les nourrissons allaités ayant à deux mois les teneurs en DHA les plus élevées au sein des phospholipides (phosphatidyl ethanolamines) érythrocytaires. Elles ont également montré une corrélation significative entre plusieurs indices du statut en DHA à deux mois et des mesures du développement du langage à 9 et 18 mois (Innis et al., 2001, Innis, 2003). Comme rapporté précédemment, certaines études d'intervention nutritionnelle sont difficiles d'interprétation car s'étalant depuis le milieu de la grossesse à 3 mois après la naissance (Helland et al., 2003, Helland et al., 2008). Ainsi, on ne sait pas déterminer si les effets observés sur le quotient intellectuel à l'âge de 4 ans sont secondaires à la supplémentation en DHA pendant la période de la grossesse ou pendant la période d'allaitement.

Quelques études d'intervention évaluant l'effet de la supplémentation maternelle en DHA pendant la lactation seulement ont été rapportées. Dans une étude de Gibson et collaborateurs, des femmes allaitantes ont été affectées à un groupe recevant un placebo (n=12), ou des groupes recevant 200 mg (n=10), 400 mg (n=12), 900 mg (n=10) ou 1300 mg (n=8) de DHA par jour pendant les 12 premières semaines suivant l'accouchement (Gibson et al., 1997). L'acuité visuelle a été évaluée à 12 et 16 semaines d'âge par la méthode des potentiels évoqués visuels et le développement neurologique a été testé à 1 et 2 ans par la méthode du score de Bayley. Il n'y avait pas de relation significative entre l'acuité visuelle et le statut en DHA mais, par contre, le statut en DHA à 12 semaines était associé à l'index de développement mental (MDI) du score de Bayley à 1 an mais pas à 2 ans.

Lauritzen et collaborateurs ont réalisé une étude chez des femmes danoises allaitantes ayant des consommations faibles d'AGPI n-3. Elles ont été randomisées pour recevoir soit une huile de poisson contenant ~1 gramme de DHA et ~450 mg d'EPA par jour (n=53), soit de l'huile d'olive (n=44) pendant les 4 premiers mois après l'accouchement. L'acuité visuelle des enfants a été évaluée par la méthode des potentiels évoqués à balayage à l'âge de 2 et 4 mois (Lauritzen et al., 2004, Lauritzen et al., 2005a). L'acuité visuelle n'était pas significativement différente entre les deux groupes mais était positivement associée à 4 mois avec les teneurs érythrocytaires en DHA. Le suivi des enfants a permis d'évaluer les capacités de résolution des problèmes à 9 mois et le développement linguistique à 1 et 2 ans (Lauritzen et al., 2005a). Les résultats des tests d'évaluation des capacités de résolution des problèmes étaient similaires dans les groupes, bien qu'il y ait eu un effet positif apparent de la supplémentation en huile de poisson chez les filles. Il n'y avait aucune association statistiquement significative entre ces résultats et le contenu en DHA érythrocytaire à 4 mois. La compréhension du vocabulaire à l'âge d'un 1 an était inférieure chez les garçons dont les mères avaient reçu l'huile de poisson en comparaison avec ceux des mères ayant reçu l'huile d'olive. Il existait de plus une corrélation inverse entre ces résultats et le contenu en DHA érythrocytaire à 4 mois. Il n'y avait plus de différence significative entre les deux groupes pour la compréhension du vocabulaire à l'âge de deux ans.

Enfin, dans une autre étude récente, Jensen et collaborateurs ont montré que les enfants nés à terme de mères ayant reçu quotidiennement 200 mg de DHA contre un placebo (teneur en DHA du lait maternel de 0,35 % contre 0,2 % des AG totaux) pendant les quatre premiers mois de vie ont un index de développement psychomoteur (PDI) du score de Bayley significativement plus élevé à l'âge de 30 mois (Jensen et al., 2005), bien qu'aucune différence sur des mesures de fonction visuelle ou de développement n'ait été observée entre les groupes à des âges plus précoces.

Il est important de noter que dans les études citées ci-dessus, aucun effet délétère n'a été rapporté sur la croissance ou l'état de santé globale des enfants suite à une supplémentation en DHA pouvant aller jusqu'à 1300 mg.j⁻¹.

e) Effets de la prise maternelle de DHA pendant l'allaitement sur le statut immunologique de l'enfant

Comme discuté ailleurs dans ce rapport, le DHA peut affecter les fonctions immunitaires de l'enfant par plusieurs mécanismes potentiels et il est raisonnable de penser que la consommation de DHA pendant l'enfance puisse freiner le développement de l'atopie. Les relations possibles entre les quantités d'AGPI n-3 actuellement présents dans le lait maternel et le statut immunologique du nourrisson ont été rapportées par plusieurs études mais les données apparaissent contradictoires ou inconstantes.

Dans une étude d'observation les teneurs en DHA étaient plus faibles dans le lait maternel des mères d'enfants allergiques que dans celui des mères d'enfants non allergiques (Duchen et al., 2000).

Dans une autre étude d'observation, il existait une association positive entre le rapport AGPI n-6/AGPI n-3 du lait de mères atopiques à 6 semaines et 6 mois et le risque d'eczéma non-atopique du nourrisson (Oddy et al., 2006).

De même, dans une autre étude, les teneurs en AGPI-LC n-3 et le rapport n-3/n-6 des mères allergiques (mais pas des mères non allergiques) étaient inversement corrélés avec le risque de développer un eczéma à 1 an et un eczéma et/ou un asthme à 4 ans (Wijga et al., 2006). Il n'y avait par contre pas d'association entre les teneurs en AG du lait maternel et le risque de sensibilisation (Wijga et al., 2006).

Hoppu et collaborateurs ont également observé que chez les mères atopiques, les teneurs les plus faibles en AG n-3 dans le lait étaient associées à un risque plus élevé de développer une dermatite atopique (Hoppu et al., 2005).

Dans l'étude d'intervention de Lauritzen et collaborateurs les effets d'un complément alimentaire à base d'huile de poisson (~1 g de DHA + ~450 mg d'EPA) par rapport à de l'huile d'olive donnée pendant les 4 premiers mois de la lactation ont été évalués sur la production de cytokine à 2 ans ½ (Lauritzen et al., 2005b). La production d'interféron-gamma induite par les lipopolysaccharides était significativement plus importante dans le groupe huile de poisson alors que les taux d'IgE plasmatiques étaient similaires entre les deux groupes. Comme dans toutes les études ayant utilisé des huiles de poissons, il n'est pas possible de déterminer l'influence relative du DHA et de l'EPA sur les résultats.

Contrairement aux résultats des études décrites ci-dessus, Stoney et collaborateurs ont observé que les enfants présentant une allergie alimentaire à 6 mois d'âge et une allergie respiratoire à 24 mois avaient reçus un colostrum plus riche en DHA que les enfants non sensibilisés (Stoney et al., 2004).

Des études sur les effets de la supplémentation en huile de poisson pendant la grossesse sur des paramètres immunologiques infantiles ont également été rapportées.

f) Effets de la consommation maternelle de DHA sur la dépression du postpartum et sur les fonctions cognitives de la mère

Comme discuté dans le paragraphe 4.3.1, il existe des données suggérant un rôle des AGPI n-3 dans la prévention et/ou la thérapie de la dépression. Il existe également des données, mais beaucoup plus limitées, concernant l'effet du DHA sur la prévention de la dépression du post-partum.

Les études épidémiologiques ou d'observation ont suggéré une association entre la prise de DHA ou le statut en AGPI-LC n-3 et la prévalence de la dépression du post-partum. Une analyse des données épidémiologiques de plusieurs pays a montré une corrélation inverse entre la prévalence de la dépression du post-partum et la consommation de poissons ou les concentrations en DHA du lait maternel (Hibbeln, 2002). Dans une étude portant sur peu de patientes peu de temps après l'accouchement, il a été montré que les teneurs en DHA et en AGPI n-3 dans les phospholipides plasmatiques et les esters de cholestérol étaient plus faibles chez les 10 femmes ayant présenté une dépression du post-partum que chez les 38 femmes témoins (De Vriese et al., 2003). Dans une autre étude, le rapport DHA / acide docosapentaénoïque n-6 (n-6 DPA, 22:5 n-6), indicateur de statut de DHA, était inférieur dans un groupe « probablement dépressif » évalué à la naissance et 32 semaines après la naissance en utilisant un test spécifique (Edinburgh Postnatal Depression Scale, EPDS) (Otto et al., 2003). Enfin, dans une étude de ~14.000 femmes, une consommation de poisson rapportée comme faible par les femmes à 32 semaines de gestation doublait le risque de présenter des symptômes sévères de dépression pendant la grossesse ou pendant le post-partum.

A l'inverse les études interventionnelles étudiant les effets du DHA ou des AGPI-LC n-3 sur la dépression du post-partum ont montré des résultats mitigés. Llorente et collaborateurs ont rapporté l'absence d'effet significatif d'une supplémentation avec ~ 200 mg.j⁻¹ de DHA donné pendant les 4 premiers mois après la naissance sur plusieurs index de dépression (Llorente et al., 2003). Cette étude, toutefois, n'avait pas été conçue pour étudier ce paramètre spécifiquement et elle ne portait pas précisément sur une population à risque. Une petite étude ouverte a été spécifiquement réalisée pour étudier les effets des AGPI n-3 sur la prévention de la dépression du post-partum chez les femmes ayant des antécédents personnels de dépression du post-partum. Une huile de poisson apportant 1730 mg d'EPA et 1230 mg de DHA a été donnée tous les jours de la 34-36^{ème} semaine de grossesse à la 12^{ème} semaine post-partum. Les résultats ont suggéré l'absence d'effet car quatre des sept patientes incluses ont présenté un épisode dépressif important pendant la période d'étude (Marangell et al., 2004). Des effets bénéfiques sur des symptômes de dépression du post-partum n'ont été observés que dans une petite épreuve

préliminaire de supplémentation avec une huile de poisson (Freeman et al., 2006). A l'inverse dans une étude randomisée contre placebo, la supplémentation avec une huile apportant ~1,9 g d'EPA + DHA pendant 8 semaines n'a pas montré d'effet significatif (Freeman et al., 2008).

Peu d'études évaluant l'effet du DHA sur la fonction cognitive maternelle pendant la lactation ont été réalisées. Dans l'étude de la supplémentation en DHA des femmes allaitantes de Llorente et collaborateurs, il n'y avait aucune différence statistiquement significative dans les performances cognitives entre le groupe supplémenté et le groupe contrôle (Llorente et al., 2003). Toutefois il existait une tendance pour un bénéfice et il est possible que cet effet aurait été significatif si des groupes plus importants avaient été étudiés.

7.1.3. Détermination des ANC

En l'absence de données expérimentales spécifiques pour les AGPI précurseurs, les valeurs d'ANC proposées pour le sujet adulte s'appliquent pour la femme enceinte et la femme allaitante et prennent donc en compte la prévention des maladies. Ils sont ainsi de 4 % de l'apport énergétique pour l'acide linoléique et de 1 % pour l'acide α -linoléique (soit 9 et 2,3 g pour la femme enceinte et de 10 et 2,5 g pour la femme allaitante (**Tableau 21**).

Par ailleurs, le DHA est un nutriment biologiquement important et son apport adéquat pendant l'enfance peut être particulièrement crucial pour assurer un développement neurologique optimal. Le lait maternel représente la seule source exogène de cet acide gras pour un nourrisson exclusivement allaité. En plus de son importance pour le développement neurologique, le DHA peut également avoir des effets biologiquement importants sur la fonction immunologique et immunitaire et peut être aussi sur l'état psychologique maternel. Toutes ces données sont suffisantes pour estimer les apports recommandés en DHA pendant la grossesse et la lactation. Plusieurs groupes scientifiques ont proposé des recommandations de l'ordre de 200-300 mg par jour au cours de cette période de la vie (Simopoulos et al., 1999, AOCS, 2003) et un groupe d'experts a récemment recommandé un apport d'au moins 200 mg.j⁻¹ de DHA (Koletzko et al., 2008). En se basant sur ces recommandations mais également sur la valeur et les arguments avancés pour l'homme et la femme adulte en termes de prévention de maladies, un apport adéquat de 250 mg.j⁻¹ de DHA est proposé (**Tableau 21**). En raison de l'importance potentielle du DHA pour la femme allaitante et pour son enfant et le nombre relativement limité de données évaluant l'impact du DHA sur le bien-être de la mère et le développement de l'enfant, des recherches complémentaires sont nécessaires pour évaluer les apports optimaux en AG pendant la lactation.

Concernant tous les autres AG, les valeurs d'ANC proposées pour le sujet adulte en termes de prévention des maladies s'appliquent, en l'absence de données expérimentales spécifiques chez la femme enceinte et la femme allaitante.

Tableau 21. ANC en AGPI précurseurs et à longue chaîne pour la femme enceinte consommant 2050 kcal et la femme allaitante consommant 2250 kcal.

	Femme enceinte	Femme allaitante
Acide linoléique (18:2 n-6)	4,0 %	4,0 %
Acide α -linoléique (18:3 n-3)	1,0 %	1,0 %
Acide docosahexaénoïque (22:6 n-3)	250 mg	250 mg
AGPI-LC n-3 (EPA+DHA)	500 mg	500 mg

Valeurs valables pour un apport énergétique de 35-40 % sous forme de lipides.

7.2. Nouveau-nés et nourrissons jusqu'à l'âge de 6 mois

7.2.1. Besoins spécifiques en acides linoléique et α -linoléique

En raison de leurs rôles clés et multiples dans la régulation des fonctions physiologiques de base de l'organisme (croissance, activité cérébrale, inflammation, hémostasie, ...), les acides linoléique et arachidonique exercent un rôle crucial sur la croissance et le développement du jeune mammifère.

Les données issues d'études cliniques anciennes (années 60) ont permis de conclure qu'un apport d'acide linoléique dans les préparations lactées représentant 1 à 2 % de l'AE total permettait de couvrir les besoins en AGPI n-6 du nourrisson, soit né à terme soit né prématurément (absence d'apparition de symptômes cutanés, teneurs sanguines réduite en acide eicosatriénoïque et optimale en arachidonique) (voir chapitre 2.2).

Dans les années 70, plusieurs groupes d'experts et diverses réglementations, dont celles de la France, ont alors proposé des recommandations fixant un apport minimum en cet AGPI à 2,7 % des calories totales ingérés, valeur retenue comme ANC par l'Agence (**Tableau 22**).

Cet apport équivalait à 6-7 % des AG totaux, teneur caractéristique du lait maternel en acide linoléique à cette époque. Le besoin minimal en acide linoléique semble cependant avoir été surestimé car l'acide α -linoléique était absent de l'alimentation lactée des enfants dans les études cliniques. Or il a été montré chez le rat que l'addition d'acide α -linoléique dans le régime alimentaire réduit considérablement les besoins physiologiques en acide linoléique. Plus récemment (années 1990-2000), l'apport minimal conseillé en acide linoléique a atteint pour certains comités la valeur de 4,5 % de l'énergie en s'appuyant sur les teneurs les moins élevées rencontrées dans le lait des femmes occidentales. Il est important de rappeler qu'entre ces périodes, la teneur en acide linoléique dans le lait de ces femmes a triplé du fait de modifications profondes de leur alimentation. Par ailleurs, il a été proposé une limite supérieure d'apport en acide linoléique, qui se fonde sur les teneurs les plus élevées trouvées dans le lait maternel humain (11 % de l'énergie totale). Des éléments récents suggèrent que de telles concentrations pourraient avoir favorisé le développement excessif du tissu adipeux et de certaines maladies inflammatoires intestinales chez le jeune (voir paragraphe 5.1.1).

L'implication des AGPI n-3 dans le développement neurosensoriel du nourrisson repose (1) sur la particularité des membranes excitables du système nerveux central (cerveau et rétine) de l'Homme de concentrer préférentiellement le DHA, et de l'incorporer au cours de la période de croissance rapide du cerveau, (2) sur des données expérimentales montrant qu'un déséquilibre d'apport alimentaire en AGPI n-3 pendant la période périnatale chez l'animal peut avoir des répercussions sur le développement neurosensoriel du jeune qu'il sera ensuite difficile de corriger par voie nutritionnelle, et (3) sur le rôle spécifique du DHA dans plusieurs fonctions du système nerveux central. Les premières recommandations concernant la teneur minimale en acide α -linoléique des préparations destinées au nourrisson sont antérieures aux premières données cliniques publiées, et se sont principalement référées à l'apport alimentaire en cet AGPI permettant d'atteindre la teneur membranaire maximale en DHA chez le jeune rat en croissance, soit 0,45 % de l'énergie totale ingérée (ou l'équivalent de 1 % des AG totaux du lait). Ce n'est qu'au début des

années 1990 que des études cliniques conduites chez l'enfant prématuré et né à terme ont montré que des apports inférieurs à 0,25 % de l'énergie avec un déséquilibre dans le rapport 18:2 n-6/18:3 n-3 (environ 48) conduisaient à des anomalies dans le développement des fonctions visuelles de l'enfant et à une diminution marquée de la teneur en DHA dans le cortex cérébral (voir chapitre 2.2).

Une valeur minimale de 0,45 % de l'énergie (soit 1 % des AG totaux des lipides du lait) a donc été retenue par l'Agence pour l'acide α -linoléique (**Tableau 22**), 1,5 % représentant une valeur limite au-delà de laquelle il n'y a pas d'intérêt nutritionnel supplémentaire (statut en AGPI n-3). Rappelons qu'il a été très récemment montré que la teneur moyenne en acide α -linoléique du lait maternel en France reste bien inférieure à cette valeur minimale.

7.2.2. Apport alimentaire en DHA – Intérêt, besoin spécifique et co-supplémentation en AA

Le taux de conversion de l'acide α -linoléique en DHA, mais également celui de l'acide linoléique en acide arachidonique, sont jugés en fait insuffisants chez le nouveau-né (né à terme ou prématuré) en regard des besoins. Il est de plus grandement influencé par des facteurs génétiques, le sexe, l'âge et la quantité de précurseurs présents dans l'alimentation. Par ailleurs, l'allaitement maternel présente l'avantage d'apporter directement au nouveau-né du DHA et de l'acide arachidonique préformés (lesquels sont présents dans le lait de femme), contribuant ainsi à long terme (1 an) à un statut sanguin et cérébral plus élevé chez les enfants allaités que chez ceux alimentés au biberon. De plus, il a été calculé que le nourrisson alimenté au biberon mobilisait activement ses réserves corporelles en DHA au cours des 6 premiers mois et présentait ainsi un bilan corporel négatif en cet AGPI (voir chapitres 2.2 et 7.1).

L'introduction de DHA en co-supplémentation avec de l'acide arachidonique dans l'alimentation lactée de l'enfant nourri au biberon corrige entièrement ces différences de statut sanguin en AGPI à longue chaîne et démontre donc que l'addition de ces 2 AGPI préformés dans les préparations lactées est nécessaire afin de maintenir un statut en AG des nourrissons comparable à celui des nourrissons allaités. La question essentielle a été de savoir si ces modifications de statut cérébral (notamment pour le DHA) pouvaient avoir un impact significatif sur le développement neurosensoriel et cognitif des enfants. Les études observationnelles ont souvent montré une corrélation positive significative entre les taux de DHA du lait maternel et le développement de la vision au cours de la première année de vie du nourrisson allaité. Ces données sont confirmées par certaines études randomisées rapportant des effets positifs sur le développement visuel et cognitif d'une préparation lactée enrichie en DHA \pm acide arachidonique par rapport à une préparation lactée « standard » n'apportant que des AGPI précurseurs (voir les revues de Hoffman et al., (2009) et de Guesnet et Alessandri (2010)). Toutefois, une méta-analyse récente incluant uniquement des études randomisées bien conduites ne montre pas d'effets bénéfiques de la supplémentation sur la croissance et le développement visuels et neurologique (Simmer et al., 2008).

Cependant, ce type de méta-analyse ne prend pas en compte la grande variation existante dans les taux d'AGPI-LC utilisés ni certains facteurs de confusion dont on sait qu'ils influencent considérablement le développement de l'enfant (nutrition *in utero* et statut en AGPI à la naissance). Enfin, des effets à long terme, après la période d'enrichissement, peuvent persister mais le faible nombre d'études menées limite la portée des conclusions.

De façon cohérente avec les recommandations actuelles (notamment celles de l'EPSGHAN, European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition),

l'Agence considère que le taux de DHA doit représenter au moins 0,2 % des AG totaux des préparations lactées pour nourrissons et ne devrait pas excéder 0,5 % (**Tableau 22**). Un ANC de 0,32 % des AG totaux est ainsi fixé. 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 faible et inférieur à celui du DHA.

Il est rappelé qu'une corrélation positive entre statut en acide arachidonique et croissance staturo-pondérale a été décrite chez certains enfants à risque (prématurés).

Tableau 22. ANC en AGPI précurseurs et à longue chaîne pour le nouveau-né/nourrisson (6 premiers mois).

	Acide linoléique	Acide α -linoléique	Acide arachidonique	Acide docosa-hexaénoïque	AGPI-LC n-3 (EPA+DHA)
Nouveau-né/ nourrisson	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 AG totaux (AGT) pour un lait apportant, pour 100 mL reconstitués, 70 kcal et 3,4 g de lipides totaux

7.3. Enfants et adolescents

7.3.1. Apports conseillés en énergie et en AG totaux

Au cours de l'enfance et de l'adolescence, la croissance et le développement imposent des besoins nutritionnels spécifiques liés notamment à une dépense énergétique particulièrement élevée par rapport au poids corporel. Cette dépense énergétique est excessivement variable entre les individus selon le niveau des activités physiques pratiquées. Pour un niveau moyen d'activité physique, les apports énergétiques conseillés en 2001 pour les garçons et les filles varient de 1150-1200 kcal.j⁻¹ à l'âge de 3 ans et à environ 2000 kcal.j⁻¹ à l'âge de 9 ans (Beaufrère et al., 2001). Pour les adolescents, les apports énergétiques conseillés sont alors exprimés en fonction des indices de masse corporelle (poids et taille). Ainsi pour les filles ayant un niveau moyen d'activité physique, les apports conseillés démarrent autour de 2100 kcal.j⁻¹ pour un poids de 30 kg et une taille de 1m35, et finissent à 2900 kcal.j⁻¹ pour un poids de 70 kg et une taille de 1m78 (Beaufrère et al., 2001). Pour les garçons, la variation est plus importante car les apports énergétiques conseillés sont compris entre 2200 kcal.j⁻¹ (30 kg et 1m35) et 3700 kcal.j⁻¹ (80 kg et 1,90 m).

Les lipides alimentaires constituent une source essentielle d'énergie au cours de cette période de développement. Les recommandations de 2001 rappellent que la part calorique qu'occupent les AG totaux dans l'alimentation se différencie avant et après l'âge de 3 ans (Beaufrère et al., 2001). Chez l'enfant en bas âge (1 à 3 ans), elles sont équivalentes à celles retenues pour le nourrisson et atteignent des valeurs comprises entre 45 et 50 % de l'apport énergétique total. Pour l'enfant et l'adolescent, les recommandations reposent sur des considérations de prévention nutritionnelle des maladies à composante nutritionnelle (obésité, maladies inflammatoires, hypertension et maladies cardiovasculaires). Au cours de cette période, la nutrition peut en effet jouer un rôle important sur le risque de survenue de ces maladies tout au long de la vie (OMS, 2004). La consommation de poisson chez les enfants et les adolescents, et par voie de conséquence des AGPI-LC n-3, peut ainsi exercer des effets bénéfiques à moyen et à long terme sur le processus d'athérosclérose qui débute dès l'enfance et s'exprime à l'âge adulte. La consommation d'aliments contenant de l'acide α -linoléique (certains fruits oléagineux et légumes verts) pourrait également contribuer à limiter certaines maladies inflammatoires comme l'asthme. Ces considérations amènent le groupe de travail à retenir pour l'adolescent les valeurs d'ANC de l'Homme adulte, soit un apport lipidique compris entre 35 et 40 % de la ration énergétique.

7.3.2. Apports conseillés en AGPI précurseurs et dérivés

* **acides linoléique et α -linoléique.** Aucune étude n'a été réalisée pour apprécier les besoins spécifiques en AGPI précurseurs de l'enfant et de l'adolescent. Le groupe de travail propose donc des apports conseillés similaires à ceux de l'adulte, soit respectivement 4 % et 1 % de l'apport énergétique pour les acides linoléique et α -linoléique (**Tableau 23**). 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 acides α -linoléique et linoléique, s'appliquent.

* **acides docosahexaénoïque et eicosapentaénoïque.** Les arguments avancés pour l'Homme adulte ont été retenus, à savoir pour le DHA un apport conseillé pour compenser son faible niveau de biosynthèse à partir de l'acide α -linoléique, et pour les AGPI n-3 à longue chaîne (EPA + DHA) un apport conseillé pour limiter l'incidence des

maladies cardiovasculaires à l'âge adulte. Les apports énergétiques pour l'adolescent étant supérieurs à 2000 kcal.j⁻¹, le groupe de travail conseille des apports de 250 mg.j⁻¹ de DHA et de 500 mg.j⁻¹ pour l'EPA + DHA (**Tableau 23**). Pour les enfants et compte tenu des apports énergétiques réduits de moitié par rapport à ceux des adolescents, les apports conseillés sont de 125 mg.j⁻¹ pour le DHA et 250 mg.j⁻¹ pour l'EPA + DHA. Concernant l'enfant en bas âge, seul un apport en DHA paraît justifié afin d'assurer la continuité de son accumulation dans les membranes cérébrales jusqu'à l'âge de 2 ans (Martinez et Mougan, 1998). Un ANC de 70 mg.j⁻¹ 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.

* **Autres AG.** Dans une optique de nutrition préventive, un apport en AGS totaux inférieur à 12 % de l'apport énergétique est retenu pour l'enfant et l'adolescent, avec moins de 8 % sous la forme de C12:0, C14:0 et C16:0. Aucune donnée expérimentale et clinique ne permet de proposer un apport recommandé pour l'acide arachidonique.

Tableau 23. ANC en AGPI pour l'enfant et l'adolescent.

	Acide linoléique	Acide α-linolénique	Acide arachidonique	Acide docosa-hexaénoïque	AGPI-LC n-3 (EPA+DHA)
Nourrissons (6 mois à 1 an)	2,7 % AE	0,45 % AE	- ^a	70 mg ^b	- ^c
Enfant en bas âge (1- 3 ans)	2,7 % AE	0,45 % AE	- ^a	70 mg ^b	- ^c
Enfants âgés de 3 à 9 ans	4,0 % AE	1,0 % AE	- ^a	125 mg ^b	250 mg ^b
Adolescents de 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

7.3.3. Niveau de consommation dans les pays industrialisés

Nous disposons de données récentes de consommation en AGPI concernant les enfants et les adolescents vivants dans les pays industrialisés. Le **Tableau 24** résume les données des principales études ayant examiné cette consommation pour les 3 classes d'âge (Australie, Canada et Belgique). Aucune donnée de consommation d'AGPI n-6 et n-3 n'est pour l'heure disponible pour la France. D'après les données disponibles dans les pays industrialisés, il apparaît que la consommation d'acide linoléique est suffisante mais que celle des AGPI n-3 est inférieure aux apports conseillés, notamment chez les enfants et les adolescents. Cette situation concerne aussi bien l'acide α-linolénique que les dérivés à longue chaîne, et est particulièrement marquée chez les adolescents dont la consommation en DHA et en EPA reste similaire à celle des enfants. Les études conduites en Belgique présentent l'incomparable avantage d'avoir été menées sur un nombre élevé de sujets, avec la même méthode et sur les 3 classes d'âge. Des données sont par ailleurs disponibles pour la population adulte (Sioen et al., 2006). Les données issues de ces études soulignent bien l'effet de la faible consommation de poisson chez les adolescents (107 g/semaine) qui est à l'origine d'un déficit d'apport en AGPI n-3 à longue chaîne. Cette caractéristique alimentaire se retrouve dans la population adulte mais de façon moins marquée (190 g de poisson consommés par semaine chez la femme).

Tableau 24. Consommation en AGPI par l'enfant et l'adolescent vivant dans les pays industrialisés.

	Population étudiée/ questionnaire alimentaire	18:2 n-6 (% cal)	18:3 n-3 (% cal)	22:6 n-3 (mg.j ⁻¹)	20:5 n-3 (mg.j ⁻¹)
Enfants 1-3 ans					
(Innis et al., 2004) (Canada)	Age 2-3 ans, <i>n</i> = 28 Questionnaire de fréquence	3,54	0,79	95	57
(Sioen et al., 2007a) (Belgique)	Age 2,5-3 ans, <i>n</i> = 197 Enregistrement sur 3 jours	4,29	0,51	43	22
Enfants 3-9 ans					
(Innis et al., 2004) (Canada)	Age 3-5 ans, <i>n</i> = 28 Questionnaire de fréquence	3,72	0,68	96	60
(Murray et al., 2006) (Angleterre)	Age 4,4 ans, <i>n</i> = 84 Questionnaire de fréquence	1,86	0,29	84	44
(Sioen et al., 2007a) (Belgique)	Age 4-6,5 ans, <i>n</i> = 464 3 jours	4,27	0,51	49	26
(Madden et al., 2009) (Canada)	Age 5,8 ans, <i>n</i> = 41 Enregistrement sur 3 jours	4,86	0,74	54	38
Adolescents					
(Howe et al., 2006) (Australie)	Age 12-18 ans, <i>n</i> = 1086 Rappel sur 24 heures	-	-	75	57
(Sioen et al., 2007b) (Belgique)	Age 13-18 ans, <i>n</i> = 341 Semainier	4,77	0,57	111	56
(Colter et al., 2008) (Canada)	Age 14 ans, <i>n</i> = 12 Semainier	3,00	0,31	14	39

7.4. Personnes âgées

En l'absence de données spécifiques pour les personnes âgées et de données suggérant que les besoins pour les personnes âgées sont différents, les ANC de l'adulte s'appliquent au sujet âgé.

7.5. Références

- Agostoni, C., Marangoni, F., Grandi, F., Lammardo, A. M., Giovannini, M., Riva, E. & Galli, C. (2003) Earlier smoking habits are associated with higher serum lipids and lower milk fat and polyunsaturated fatty acid content in the first 6 months of lactation. *Eur J Clin Nutr*, 57, 1466-72.
- Ailhaud, G., Massiera, F., Weill, P., Legrand, P., Alessandri, J. M. & Guesnet, P. (2006) Temporal changes in dietary fats: role of n-6 polyunsaturated fatty acids in excessive adipose tissue development and relationship to obesity. *Prog Lipid Res*, 45, 203-36.
- Al, M. D., Van Houwelingen, A. C. & Hornstra, G. (2000) Long-chain polyunsaturated fatty acids, pregnancy, and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr*, 71, 285S-91S.
- Aocs (2003) Collected recommendations for long-chain polyunsaturated fatty acid intake. *AOCS Inform*, 14, 762-3.
- Assessment Evidence Report/Technology (2005) Effects of omega-3 fatty acids on child et maternal health. *AHQR Publication. No.05-E025-2*, 118, 267.
- XBeaufrère, B., Bresson, J.-L., Briend, A., Ghisolfi, J., Goulet, A., Putet, G., Rieu, D., Turck, D. & Vidailhet, M. (2001) In : Martin, A. Apports Nutritionnels Conseillés pour la population française. 255-291. Ed Tec et Doc.
- Bergmann, R. L., Haschke-Becher, E., Klassen-Wigger, P., Bergmann, K. E., Richter, R., Dudenhausen, J. W., Grathwohl, D. & Haschke, F. (2008) Supplementation with 200 mg/day docosahexaenoic acid from mid-pregnancy through lactation improves the docosahexaenoic acid status of mothers with a habitually low fish intake et of their infants. *Ann Nutr Metab*, 52, 157-66.
- Bokor, S., Koletzko, B. & Decsi, T. (2007) Systematic review of fatty acid composition of human milk from mothers of preterm compared to full-term infants. *Ann Nutr Metab*, 51, 550-6.
- Boris, J., Jensen, B., Salvig, J. D., Secher, N. J. & Olsen, S. F. (2004) A randomized controlled trial of the effect of fish oil supplementation in late pregnancy and early lactation on the n-3 fatty acid content in human breast milk. *Lipids*, 39, 1191-6.
- Brenna, J. T., Varamini, B., Jensen, R. G., Diersen-Schade, D. A., Boettcher, J. A. & Arterburn, L. M. (2007) Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr*, 85, 1457-64.
- Burdge, G. C. & Calder, P. C. (2005) Conversion of α -linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev*, 45, 581-97.
- Caspi, A., Williams, B., Kim-Cohen, J., Craig, I. W., Milne, B. J., Poulton, R., Schalkwyk, L. C., Taylor, A., Werts, H. & Moffitt, T. E. (2007) Moderation of breastfeeding effects on the IQ by genetic variation in fatty acid metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104, 18860-5.
- Cetin, I. & Koletzko, B. (2008) Long-chain omega-3 fatty acid supply in pregnancy and lactation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 11, 297-302.
- Chambaz, J., Ravel, D., Manier, M. C., Pepin, D., Mulliez, N. & Berezziat, G. (1985) Essential fatty acids interconversion in the human fetal liver. *Biol Neonate*, 47, 136-40.
- Childs, C. E., Romeu-Nadal, M., Burdge, G. C. & Calder, P. C. (2008) Gender differences in the n-3 fatty acid content of tissues. *Proc Nutr Soc*, 67, 19-27.
- Clandinin, M. T., Chappell, J. E., Leong, S., Heim, T., Swyer, P. R. & Chance, G. W. (1980) Extruterine fatty acid accretion in infant brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev*, 4, 131-8.
- Clandinin, M. T., Chappell, J. E., Heim, T., Swyer, P. R. & Chance, G. W. (1981) Fatty acid utilization in perinatal de novo synthesis of tissues. *Early Hum Dev*, 5, 355-66.
- Colombo, J., Kannass, K. N., Shaddy, D. J., Kundurthi, S., Maikranz, J. M., Anderson, C. J., Blaga, O. M. & Carlson, S. E. (2004) Maternal DHA and the development of attention in infancy and toddlerhood. *Child Dev*, 75, 1254-67.
- XColter, A. L., Cutler, C. & Meckling, K. A. (2008) Fatty acid status and behavioural symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents: a case-control study. *Nutr J*, 7, 8.
- Connor, W. E., Lowensohn, R. & Hatcher, L. (1996) Increased docosahexaenoic acid levels in human newborn infants by administration of sardines and fish oil during pregnancy. *Lipids*, 31 Suppl, S183-7.
- Crawford, M. A., Hassam, A. G. & Williams, G. (1976) Essential fatty acids and fetal brain growth. *Lancet*, 1, 452-3.

- Crawford, M. (2000) Placental delivery of arachidonic and docosahexaenoic acids: implications for the lipid nutrition of preterm infants. *Am J Clin Nutr*, 71, 275S-84S.
- De Groot, R. H., Hornstra, G., Van Houwelingen, A. C. & Roumen, F. (2004) Effect of α -linolenic acid supplementation during pregnancy on maternal and neonatal polyunsaturated fatty acid status and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr*, 79, 251-60.
- De Vriese, S. R., Christophe, A. B. & Maes, M. (2003) Lowered serum n-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) levels predict the occurrence of postpartum depression: further evidence that lowered n-PUFAs are related to major depression. *Life Sci*, 73, 3181-7.
- Del Prado, M., Villalpando, S., Elizondo, A., Rodriguez, M., Demmelmair, H. & Koletzko, B. (2001) Contribution of dietary et newly formed arachidonic acid to human milk lipids in women eating a low-fat diet. *Am J Clin Nutr*, 74, 242-7.
- Duchen, K., Casas, R., Fageras-Bottcher, M., Yu, G. & Bjorksten, B. (2000) Human milk polyunsaturated long-chain fatty acids et secretory immunoglobulin A antibodies and early childhood allergy. *Pediatr Allergy Immunol*, 11, 29-39.
- Dunstan, J. A., Mori, T. A., Barden, A., Beilin, L. J., Holt, P. G., Calder, P. C., Taylor, A. L. & Prescott, S. L. (2004) Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on maternal and fetal erythrocyte fatty acid composition. *Eur J Clin Nutr*, 58, 429-37.
- Dunstan, J. A., Mitoulas, L. R., Dixon, G., Doherty, D. A., Hartmann, P. E., Simmer, K. & Prescott, S. L. (2007) The effects of fish oil supplementation in pregnancy on breast milk fatty acid composition over the course of lactation: a randomized controlled trial., *Pediatr Res*, 62, 689-94.
- Fidler, N., Sauerwald, T., Pohl, A., Demmelmair, H. & Koletzko, B. (2000) Docosahexaenoic acid transfer into human milk after dietary supplementation: a randomized clinical trial., *J Lipid Res*, 41, 1376-83.
- Francois, C. A., Connor, S. L., Bolewicz, L. C. & Connor, W. E. (2003) Supplementing lactating women with flaxseed oil does not increase docosahexaenoic acid in their milk. *Am J Clin Nutr*, 77, 226-33.
- Freeman, M. P., Hibbeln, J. R., Wisner, K. L., Brumbach, B. H., Watchman, M. & Gelenberg, A. J. (2006) Randomized dose-ranging pilot trial of omega-3 fatty acids for postpartum depression. *Acta Psychiatr Scand*, 113, 31-5.
- Freeman, M. P., Davis, M., Sinha, P., Wisner, K. L., Hibbeln, J. R. & Gelenberg, A. J. (2008) Omega-3 fatty acids and supportive psychotherapy for perinatal depression: a randomized placebo-controlled study. *J Affect Disord*, 110, 142-8.
- Gibson, R. A., Neumann, M. A. & Makrides, M. (1997) Effect of increasing breast milk docosahexaenoic acid on plasma and erythrocyte phospholipid fatty acids and neural indices of exclusively breast fed infants. *Eur J Clin Nutr*, 51, 578-84.
- Guesnet, P., Antoine, J. M., Rochette De Lempdes, J. B., Galent, A. & Durand, G. (1993) Polyunsaturated fatty acid composition of human milk in France: changes during the course of lactation and regional differences. *Eur J Clin Nutr*, 47, 700-10.
- Guesnet, P., Pugo-Gunsam, P., Maurage, C., Pinault, M., Giraudeau, B., Alessandri, J. M., Durand, G., Antoine, J. M. & Couet, C. (1999) Blood lipid concentrations of docosahexaenoic and arachidonic acids at birth determine their relative postnatal changes in term infants fed breast milk or formula. *Am J Clin Nutr*, 70, 292-8.
- Guesnet P & Alessandri JM. (2010) Docosahexaenoic acid (DHA) and the developing central nervous system (CNS) - Implications for dietary recommendations. *Biochimie*. 15.
- Haggarty, P. (2002) Placental regulation of fatty acid delivery and its effect on fetal growth--a review. *Placenta*, 23 Suppl A, S28-38.
- Helland, I. B., Saugstad, O. D., Saarem, K., Van Houwelingen, A. C., Nylander, G. & Drevon, C. A. (2006) Supplementation of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation reduces maternal plasma lipid levels and provides DHA to the infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 19, 397-406.
- Helland, I. B., Saugstad, O. D., Smith, L., Saarem, K., Solvoll, K., Ganes, T. & Drevon, C. A. (2001) Similar effects on infants of n-3 and n-6 fatty acids supplementation to pregnant and lactating women. *Pediatrics*, 108, E82.
- Helland, I. B., Smith, L., Saarem, K., Saugstad, O. D. & Drevon, C. A. (2003) Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics*, 111, e39-44.
- Helland, I. B., Smith, L., Blomen, B., Saarem, K., Saugstad, O. D. & Drevon, C. A. (2008) Effect of supplementing pregnant and lactating mothers with n-3 very-long-chain fatty acids on children's IQ and body mass index at 7 years of age. *Pediatrics*, 122, e472-9.

- Henderson, R. A., Jensen, R. G., Lammi-Keefe, C. J., Ferris, A. M. & Dardick, K. R. (1992) Effect of fish oil on the fatty acid composition of human milk and maternal and infant erythrocytes. *Lipids*, 27, 863-9.
- Hibbeln, J. R. (2002) Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis. *J Affect Disord*, 69, 15-29.
- Hoffman DR, Boettcher JA, Diersen-Schade DA (2009) Toward optimizing vision and cognition in term infants by dietary docosahexaenoic and arachidonic acid supplementation: a review of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 81:151-8.
- Hoppu, U., Rinne, M., Lampi, A. M. & Isolauri, E. (2005) Breast milk fatty acid composition is associated with development of atopic dermatitis in the infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 41, 335-8.
- Horvath, A., Koletzko, B. & Szajewska, H. (2007) Effect of supplementation of women in high-risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Nutr*, 98, 253-9.
- Howe, P., Meyer, B., Record, S. & Baghurst, K. (2006) Dietary intake of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids: contribution of meat sources. *Nutrition*, 22, 47-53.
- Innis, S. M. (1991) Essential fatty acids in growth and development. *Prog Lipid Res*, 30, 39-103.
- Innis, S. M., Gilley, J. & Werker, J. (2001) Are human milk long-chain polyunsaturated fatty acids related to visual and neural development in breast-fed term infants? *J Pediatr*, 139, 532-8.
- Innis, S. M. (2003) Perinatal biochemistry and physiology of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr*, 143, S1-8.
- Innis, S. M. & Elias, S. L. (2003) Intakes of essential n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids among pregnant Canadian women. *Am J Clin Nutr*, 77, 473-8.
- Innis, S. M., Vaghri, Z. & King, D. J. (2004) n-6 Docosapentaenoic acid is not a predictor of low docosahexaenoic acid status in Canadian preschool children. *Am J Clin Nutr*, 80, 768-73.
- Innis, S. M. (2005) Essential fatty acid transfer and fetal development. *Placenta*, 26 Suppl A, S70-5.
- Innis, S. M. & Friesen, R. W. (2008) Essential n-3 fatty acids in pregnant women and early visual acuity maturation in term infants. *Am J Clin Nutr*, 87, 548-57.
- Jensen, C. L., Maude, M., Anderson, R. E. & Heird, W. C. (2000) Effect of docosahexaenoic acid supplementation of lactating women on the fatty acid composition of breast milk lipids and maternal and infant plasma phospholipids. *Am J Clin Nutr*, 71, 292S-9S.
- Jensen, C. L., Voigt, R. G., Prager, T. C., Zou, Y. L., Fraley, J. K., Rozelle, J. C., Turcich, M. R., Llorente, A. M., Anderson, R. E. & Heird, W. C. (2005) Effects of maternal docosahexaenoic acid intake on visual function and neurodevelopment in breastfed term infants. *Am J Clin Nutr*, 82, 125-32.
- Jensen, C. L. (2006) Effects of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr*, 83, 1452S-1457S.
- Jensen, R. G. (1999) Lipids in human milk. *Lipids*, 34, 1243-71.
- Koletzko, B., Cetin, I. & Brenna, J. T. (2007) Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr*, 98, 873-7.
- Koletzko, B., Lien, E., Agostoni, C., Bohles, H., Campoy, C., Cetin, I., Decsi, T., Dudenhausen, J. W., Dupont, C., Forsyth, S., Hoesli, I., Holzgreve, W., Lapillonne, A., Putet, G., Secher, N. J., Symonds, M., Szajewska, H., Willatts, P. & Uauy, R. (2008) The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med*, 36, 5-14.
- Krauss-Etschmann, S., Shadid, R., Campoy, C., Hoster, E., Demmelmair, H., Jimenez, M., Gil, A., Rivero, M., Veszpremi, B., Decsi, T. & Koletzko, B. V. (2007) Effects of fish-oil and folate supplementation of pregnant women on maternal and fetal plasma concentrations of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid: a European randomized multicenter trial. *Am J Clin Nutr*, 85, 1392-400.
- Lauritzen, L., Jorgensen, M. H., Mikkelsen, T. B., Skovgaard, M., Straarup, E. M., Olsen, S. F., Hoy, C. E. & Michaelsen, K. F. (2004) Maternal fish oil supplementation in lactation: effect on visual acuity and n-3 fatty acid content of infant erythrocytes. *Lipids*, 39, 195-206.
- Lauritzen, L., Jorgensen, M. H., Olsen, S. F., Straarup, E. M. & Michaelsen, K. F. (2005a) Maternal fish oil supplementation in lactation: effect on developmental outcome in breast-fed infants. *Reprod Nutr Dev*, 45, 535-47.
- Lauritzen, L., Kjaer, T. M., Fruekilde, M. B., Michaelsen, K. F. & Frokiaer, H. (2005b) Fish oil supplementation of lactating mothers affects cytokine production in 2 1/2-year-old children. *Lipids*, 40, 669-76.

- Llorente, A. M., Jensen, C. L., Voigt, R. G., Fraley, J. K., Berretta, M. C. & Heird, W. C. (2003) Effect of maternal docosahexaenoic acid supplementation on postpartum depression and information processing. *Am J Obstet Gynecol*, 188, 1348-53.
- Loosemore, E. D., Judge, M. P. & Lammi-Keefe, C. J. (2004) Dietary intake of essential and long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy. *Lipids*, 39, 421-4.
- Madden, S. M., Garrioch, C. F. & Holub, B. J. (2009) Direct diet quantification indicates low intakes of (n-3) fatty acids in children 4 to 8 years old. *J Nutr*, 139, 528-32.
- Makrides, M., Neumann, M. A. & Gibson, R. A. (1996) Effect of maternal docosahexaenoic acid (DHA) supplementation on breast milk composition. *Eur J Clin Nutr*, 50, 352-7.
- Makrides, M. & Gibson, R. A. (2000) Long-chain polyunsaturated fatty acid requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr*, 71, 307S-11S
- Makrides, M., Duley, L. & Olsen, S. F. (2006) Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, CD003402..
- Malcolm, C. A., Hamilton, R., McCulloch, D. L., Montgomery, C. & Weaver, L. T. (2003a) Scotopic electroretinogram in term infants born of mothers supplemented with docosahexaenoic acid during pregnancy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44, 3685-91.
- Malcolm, C. A., McCulloch, D. L., Montgomery, C., Shepherd, A. & Weaver, L. T. (2003b) Maternal docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy and visual evoked potential development in term infants: a double blind, prospective, randomised trial., *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 88, F383-90.
- Marangell, L. B., Martinez, J. M., Zboyan, H. A., Chong, H. & Puryear, L. J. (2004) Omega-3 fatty acids for the prevention of postpartum depression: negative data from a preliminary, open-label pilot study. *Depress Anxiety*, 19, 20-3.
- Martinez, M. & Mougan, I. (1998) Fatty acid composition of human brain phospholipids during normal development. *J Neurochem*, 71, 2528-33.
- Martinez, M. (1992) Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr*, 120, S129-38.
- Murray, C. S., Simpson, B., Kerry, G., Woodcock, A. & Custovic, A. (2006) Dietary intake in sensitized children with recurrent wheeze and healthy controls: a nested case-control study. *Allergy*, 61, 438-42.
- Oddy, W. H., Pal, S., Kusel, M. M., Vine, D., De Klerk, N. H., Hartmann, P., Holt, P. G., Sly, P. D., Burton, P. R., Stanley, F. J. & Landau, L. I. (2006) Atopy, eczema and breast milk fatty acids in a high-risk cohort of children followed from birth to 5 yr. *Pediatr Allergy Immunol*, 17, 4-10.
- Olsen, S. F. & Joensen, H. D. (1985) High liveborn birth weights in the Faroes: a comparison between birth weights in the Faroes and in Denmark. *J Epidemiol Community Health*, 39, 27-32.
- Olsen, S. F., Hansen, H. S., Sorensen, T. I., Jensen, B., Secher, N. J., Sommer, S. & Knudsen, L. B. (1986) Intake of marine fat, rich in (n-3)-polyunsaturated fatty acids, may increase birthweight by prolonging gestation. *Lancet*, 2, 367-9.
- Otto, S. J., De Groot, R. H. & Hornstra, G. (2003) Increased risk of postpartum depressive symptoms is associated with slower normalization after pregnancy of the functional docosahexaenoic acid status. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 69, 237-43.
- Simmer K, Patole SK, Rao SC. (2008) Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev*. 23
- Simopoulos, A. P., Leaf, A. & Salem, N. (1999) Workshop on the essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *J Am Coll Nutr*, 18, 487-9.
- Sioen, I. A., Pynaert, I., Matthys, C., De Backer, G., Van Camp, J. & De Henauw, S. (2006) Dietary intakes and food sources of fatty acids for Belgian women, focused on n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids*, 41, 415-22.
- Sioen, I., Huybrechts, I., Verbeke, W., Camp, J. V. & De Henauw, S. (2007a) n-6 and n-3 PUFA intakes of pre-school children in Flanders, Belgium. *Br J Nutr*, 98, 819-25.
- Sioen, I., Matthys, C., De Backer, G., Van Camp, J. & Henauw, S. D. (2007b) Importance of seafood as nutrient source in the diet of Belgian adolescents. *J Hum Nutr Diet*, 20, 580-9.
- Stoney, R. M., Woods, R. K., Hosking, C. S., Hill, D. J., Abramson, M. J. & Thien, F. C. (2004) Maternal breast milk long-chain n-3 fatty acids are associated with increased risk of atopy in breastfed infants. *Clin Exp Allergy*, 34, 194-200.
- Szajewska, H., Horvath, A. & Koletzko, B. (2006) Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of women with low-risk pregnancies on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*, 83, 1337-44.

- Weinberg, R. B. (2005) Lactating women with the apolipoprotein A-IV T347S polymorphism display increased secretion of dietary docosahexaenoic acid (DHA) into breast milk. *Gastroenterology*, 128, A-98.
- Wijga, A. H., Van Houwelingen, A. C., Kerkhof, M., Tabak, C., De Jongste, J. C., Gerritsen, J., Boshuizen, H., Brunekreef, B. & Smit, H. A. (2006) Breast milk fatty acids and allergic disease in preschool children: the Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*, 117, 440-7.
- Yavin, E., Glozman, S. & Green, P. (2001) Docosahexaenoic acid sources for the developing brain during intrauterine life. *Nutr Health*, 15, 219-24.

8. CONCLUSION

Le caractère novateur de la présente évaluation tient au fait que l'ANC de chaque acide gras étudié a été établi à partir des besoins physiologiques minimaux et en considérant les aspects physiopathologiques.

Ainsi, les données scientifiques acquises, depuis l'évaluation antérieure des ANC (2001), ont conduit à :

- fixer un ANC pour l'acide linoléique prenant en compte à la fois la nécessité d'atteindre un total en AGPI favorable à la prévention cardiovasculaire et d'en limiter les apports pour respecter le rapport acide linoléique/acide α -linoléique inférieur à 5 ;
- augmenter la valeur de l'ANC pour l'acide α -linoléique dans un objectif de prévention de maladies cardiovasculaires ;
- augmenter la valeur de l'ANC pour le DHA, en raison de son très faible taux de conversion à partir de l'acide α -linoléique, aujourd'hui clairement documenté ;
- définir un ANC pour l'EPA, sur la base de données de prévention, notamment de maladies cardiovasculaires ;
- distinguer, parmi les AGS, le sous-groupe des « acides laurique, myristique et palmitique » considérés comme athérogènes en excès et à fixer pour ce sous-groupe une valeur maximale à ne pas dépasser ;
- attribuer un ANC pour l'acide oléique, bien identifié ;
- faire évoluer la part des lipides totaux dans l'apport énergétique totale, soit 35-40 % de l'AE, au regard des données relatives à la prévention du syndrome métabolique et du risque cardiovasculaire. Dans la mesure où la balance énergétique est équilibrée, cette part peut atteindre 40 % de l'apport énergétique sans qu'il ne puisse être évoqué un risque au regard des maladies étudiées, dans le cadre de la prévention primaire. De plus, la limite haute de 40 % se justifie par le risque d'aggravation du syndrome métabolique lié à une substitution des lipides par les glucides.

Les valeurs proposées pour les ANC couvrent des réalités différentes pour chaque AG considéré, et ce, en fonction des données physiopathologiques disponibles et du caractère indispensable ou non indispensable des AG. Toutefois, les lipides alimentaires ne se limitent pas aux AG pour lesquels un ANC peut être établi et de nombreux autres AG présentent probablement un intérêt que de futures recherches devraient démontrer.

Ces ANC sont des repères pour les professionnels de la santé et de la nutrition. Ils sont de nature à être confrontés à la réalité des données de consommation françaises. Ils devront également être traduits en recommandations alimentaires pour la population. Toutefois, il est dès à présent possible de recommander une alimentation lipidique variée, associant graisses d'origines animale et végétale, dans la limite de l'apport énergétique conseillé.

9. ANNEXES

9.1. Annexe 1 : diversité des acides gras alimentaires

Tableau 25. Diversité des acides gras alimentaires.

Nomenclature normalisée (acide...)	Nomenclature triviale	Nomenclature abrégée	
		chimie	physiologie
Acides gras saturés			
Butanoïque	Butyrique	4:0	
Hexanoïque	Caproïque	6:0	
Octanoïque	Caprylique	8:0	
Décanoïque	Caprique	10:0	
Dodécanoïque	Laurique	12:0	
Tétradécanoïque	Myristique	14:0	
Pentadécanoïque	Pentadécylrique	15:0	
Hexadécanoïque	Palmitique	16:0	
Heptadécanoïque	Margarique	17:0	
Octadécanoïque	Stéarique	18:0	
Eïcosanoïque	Arachidique	20:0	
Docosanoïque	Béhénique	22:0	
Tétracosanoïque	Lignocérique	24:0	
hexacosanoïque	cérotique	26:0	
Acides gras monoinsaturés			
Dodécèn 9c oïque	Laurolique	12:1 Δ9c	n-3 (ω3)
Tétradécèn 9c oïque	Myristoléique	14:1 Δ9c	
Hexadécèn 9c oïque	Palitoléique	16:1 Δ9c	
Octadécèn 9c oïque	Oléique	18:1 Δ9c	n-9 (ω9)
Octadécèn 9t oïque	Elaïdique	18:1 Δ9t	
Octadécèn 11t oïque	Vaccénique	18:1 Δ11t	
Eïcosén 9c oïque	Gadoléique	20:1 Δ9c	
Docosén 9c oïque	Cétoléique	22:1 Δ9c	
Docosén 13c oïque	Erucique	22:1 Δ13c	
Acides gras polyinsaturés			
Octadécadién 9c,12c oïque	Linoléique	18:2 Δ9c,12c	n-6 (ω6)
Octadécadién 9c,11t oïque	Ruménique	18:2 Δ9c,11t	
Octadécatrièn 9c,12c,15c oïque	α-linolénique	18:3 Δ9c,12c,15c	n-3 (ω3)
Octadécatrièn 6c,9c,12c oïque	γ-linolénique	18:2 Δ6c,9c,12c	n-6 (ω6)
Eïcosatétraèn 5c,8c,11c,14c oïque	arachidonique	20:4 Δ5c,8c,11c,14c	n-6 (ω6)
Eïcospentaèn 5c,8c,11c,14c,17c oïque	EPA	20:5 Δ5c,8c,11c,14c,17c	n-3 (ω3)
Docoshexaèn 4c,7c,10c,13c,16c,19c oïque	DHA	22:6 Δ4c,7c,10c,13c,16c,19c	n-3 (ω3)

9.2. Annexe 2 : Influence de l'ALA sur les facteurs de risque cardio-vasculaire : études animales

9.2.1. Effets de l'ALA sur les triglycérides circulants et le métabolisme des AG

Chez les rongeurs, la plupart des études montrent que la consommation d'ALA apporté par l'huile de périsse ou de lin diminue (de 27 à 75 %) la triglycéridémie comparée à la consommation d'AGS (Ide et al., 1996), de mélanges d'AGS et d'AGMI (Ide et al., 1996, Ide et al., 2000, Kim et al., 2004, Murano et al., 2007, Vijaimohan et al., 2006, Yang et al., 2005), d'acide oléique (Morise et al., 2005) ou d'acide linoléique (LA) (Ide et al., 1996, Ide et al., 2000, Kim et al., 2004, Ikeda et al., 1998). Une étude ne rapporte pas d'effet hypotriglycéridémiant de l'ALA comparé au LA (Spady, 1993) et une autre rapporte que l'effet est transitoire (Ihara et al., 1998). La baisse de la triglycéridémie est le plus souvent associée à une diminution du stockage hépatique de triglycérides (**Tableau 25**).

Les mécanismes sont bien décrits chez le rat. La teneur en triglycérides dans le foie et le plasma dépend notamment de la quantité d'AG disponibles pour leur synthèse et leur sécrétion, qui elle-mêmes sont fonction des niveaux d'oxydation et de synthèse des AG (Fukuda et al., 1982, Ide et al., 1982, Ide et al., 1981). Différentes études ont montré que, comparé aux AGS, à un mélange d'AGS et d'AGMI ou à l'acide linoléique, l'ALA augmente la β -oxydation peroxisomale et mitochondriale hépatique (Ide, 2000, Ide et al., 1996, Javadi et al., 2007, Kabir et Ide, 1996). Les effets de l'ALA sur la β -oxydation semblent être proportionnels à la dose d'ALA dans le régime (Kabir et Ide, 1996). Cette augmentation semble être due à deux phénomènes :

- une augmentation de l'expression (Ide, 2000) et de l'activité (Ide et al., 1996, Kabir et Ide, 1996) des enzymes clés de l'oxydation mitochondriale (carnitine palmitoyl transférase (CPTI), acylCoA déshydrogénase) et peroxisomale (acyl-CoA oxydase, ACOX) ;
- l'ALA étant un substrat privilégié des enzymes de la β -oxydation par rapport au LA ou à l'acide palmitique (C16:0), il est dégradé plus rapidement que ces AG (Ide et al., 1996).

Toutes les études n'ont cependant pas mis en évidence une stimulation de la β -oxydation mitochondriale (Ikeda et al., 1998) ou peroxisomale (Kim et Choi, 2005) par l'ALA par rapport au LA. Elles utilisaient cependant les mêmes huiles que les études rapportant un effet. Cette incohérence pourrait s'expliquer par la teneur en lipides des régimes qui est plus élevée dans les études montrant un effet. En effet, il semblerait que l'ALA influence l'oxydation peroxisomale dans le cadre d'un régime hyperlipidique (40 % de l'AE) mais pas dans celui d'un régime à teneur moyenne en lipides (27 % de l'AE) (Kawashima et Kozuka, 1993).

Par ailleurs, l'ALA diminue la lipogénèse hépatique en réduisant l'expression (Kim et al., 2004) et l'activité de la fatty acid synthase, FAS, de la glucose 6 phosphate déshydrogénase, G6PDH ou de l'acétyl-CoA carboxylase, ACC, par rapports aux AGS, aux mélanges d'AGS et d'AGMI (Ide, 2000, Ide et al., 1996, Ikeda et al., 1998) ou à l'acide oléique (Morise et al., 2005). Par rapport au LA, les études sont plus controversées. Certaines montrent que l'ALA exerce un effet inhibiteur de la lipogénèse plus important que le LA (Kim et al., 2004, Ikeda et al., 1998), d'autres non (Ide, 2000, Ide et al., 1996).

Ces effets de l'ALA sur les triglycérides plasmatiques ou hépatiques, la β -oxydation ou la lipogénèse semblent cependant moins marqués que ceux de l'EPA et du DHA (Ide, 2000,

Kim et Choi, 2005, Kim et al., 2004), même si les différences entre l'ALA et ses dérivés ne sont pas toujours significatives (Ikeda et al., 1998). L'ingestion d'ALA entraîne par ailleurs un net enrichissement des phospholipides hépatiques en EPA et DHA (Ide, 2000, Kim et Choi, 2005). Dans deux études, l'enrichissement en EPA des rats ayant consommé le régime à base d'huile de pérille était supérieur à celui des rats ayant consommé le régime à base d'huile de poisson. Les auteurs émettent alors l'hypothèse que les effets de l'ALA seraient dus à sa conversion en EPA et DHA. Cette hypothèse est confortée par l'existence d'une corrélation négative entre la teneur en DHA des phospholipides hépatiques et la concentration des triglycérides plasmatiques et hépatiques (Kim et Choi, 2005). Il est important de préciser que chez le rat, la capacité de conversion de l'ALA en ses dérivés à longue chaîne est de 10 % supérieure à celle de l'Homme (Descomps, 2003).

En conclusion, l'ALA exercerait, chez les rongeurs un effet hypotriglycéridémiant par le biais d'une baisse de la synthèse des AG et d'une augmentation de leur β -oxydation mitochondriale et peroxisomale. Cette action serait, au moins en partie, médiée par sa conversion en EPA et DHA.

Tableau 26. Effets de l'ALA sur le métabolisme des triglycérides et des AG, études sur modèles animaux.

AG étudiés	Référence	Modèle	Régime	TG plasmatiques et hépatiques	Oxydation hépatique des AG	Synthèse hépatique des AG
	Vijaimohan et al., 2006	Rat, 6 rats/groupe,	4 régimes différents : <ul style="list-style-type: none"> ▪ régime standard ▪ régime hyperlipidique ▪ régime hyperlipidique + 1 g.kg⁻¹ d'huile de lin ▪ régime standard + 1 g.kg⁻¹ d'huile de lin. Nourris pendant 60 jours	L'augmentation de la teneur plasmatique et hépatique en TG et AGL due au régime hyperlipidique est moindre avec la supplémentation en huile de lin. Pas de différence entre contrôle et contrôle +supplémentation		
AGS+AGMI vs ALA	Yang et al., 2005	Hamster, 12/groupe	Régime contrôle : 10% lard (39% AGS, 41% AGMI, 15% AGPI dont 0,8 % ALA), régime huile de lin (lin) : 10% lard + 2% d'huile de lin (34% AGS, 38% AGMI, 25% AGPI dont 12% ALA). ad libitum pendant 6 semaines	Par rapport au contrôle, rat lin ont une baisse de 27% des TG plasmatiques		
	Murano et al., 2007	Rat mâle, 8/groupe	Régime semi-synthétique contenant 10% de lard classique (40% ASG, 46 % AGMI, 10% AGPI, 0.4% ALA, 0.1% cholestérol) ou riche en ALA (37% AGS, 42% AGMI, 18% AGPI, 4% ALA, 0.8% cholestérol). Ad libitum pendant 4 semaines	Par rapport au contrôle, rats nourris avec lard riche en ALA ont une baisse des TG de 25% dans le plasma et de 33% dans le foie		Diminution de l'activité de FAS de 25 % dans le foie avec Per.
Acide oléique vs ALA	Morise et al., 2005	Hamsters mâles (6/groupe)	Régime standard additionné de mélanges d'huiles de lin et de tournesol oléique. Régimes à 0.07% de cholestérol et 17% de lipides dont 11% d'AGS, 25% de LA. Les régimes diffèrent par leur teneur en ALA (1, 10, 20, 40% des AG totaux) qui est substitué à l'acide oléique.	Baisse de 45% des TG plasmatiques avec les régimes contenant l'ALA, sans effet dose.		Baisse de l'activité de l'ACC, et de l'enzyme malique proportionnelle à la dose d'ALA dans le foie mais pas dans le TA.

AGS vs LA vs ALA	Ide et al., 1996	Rat mâle, 7 rats /groupe	Régime semi-synthétique contenant 10% lipides apportés par : huile de noix de coco (coco 82% AGS, 14% AGMI, 3.5% AGPI dont 0.1% d'ALA), de carthame et d'olive (Car, 10% AGS, 20% AGMI, 69% AGPI dont 1.3% d'ALA) ou de perille (Per, 8% AGS, 21% AGMI, 70% AGPI dont 57% d'ALA) pendant 7 jours. Quantités ingérées similaires	TG plasmatiques des rats Per sont 75% + faibles que rats Coco et 40% que rats Car TG hépatiques des rats Per sont 44% + faibles que rats Coco et similaires aux rats Car Les rats Per ont une teneur en AGL 40 % + faible que les rats Coco ou Car		Les activités FAS, G6PDH, ACC sont + faibles chez les rats Per que Coco et similaires entre rats Per et Car
AGS +AGMI vs LA vs ALA	Ide et al., 1996	Rat mâle, 7 rats /groupe	Régime semi-synthétique contenant 10% lipides apportés par de l'huile de palme (pal, 51% AGS, 39% AGMI, 10% AGPI dont 0.3% d'ALA), de carthame et d'olive ou de perille pendant 14 jours. Quantités ingérées similaires	TG plasmatiques des rats Per sont 75% + faibles que rats Pal et 45% que rats Car TG hépatiques des rats Per sont 56% + faibles que rats Pal et similaires aux rats Car Les rats Per ont une teneur en AGL 40 % + faible que les rats Pal ou Car	Oxydations peroxisomale et mitochondriale sont 50% et 40% + élevée chez les rats Per, quel que soit le substrat. Elles sont aussi + élevées avec l'ALA comme substrat qu'avec C18:2 ou C16:0. Activités acyl-CoA déshydrogenase, CPT1 et ACOx + élevée chez les rats Per, quel que soit le substrat	Les activités FAS, G6PDH, ACC sont + faibles chez les rats Per que Palm et similaires entre rats Per et Car
AGS+AGMI vs LA vs ALA	Kim et al., 2004 Kim et al., 2005	Rats, 10/groupe	Régime semi-synthétique contenant 10% lipides apportés par l'huile de maïs (maïs, 12% AGS, 29% AGMI, 58% AGPI dont 0.9% ALA) de perille (Per, 9% AGS, 15% AGMI, 75% AGPI dont 61% ALA) du saindoux (Sdx, 53% AGS, 47% AGMI), ou de l'huile de poisson (Poi, 6.5% AGS, 19% AGMI, 42% AGPI dont 1% ALA, 6.5% EPA et 33% DHA). Ad libitum pendant 4 semaines Apports identiques	TG plasmatiques varient comme suit : maïs> Sd> Per > Poi. TG hépatiques sont + faibles dans les groupes Per et Poi que dans les groupes maïs et Sdx.	La β -oxydation peroxisomale, l'activité et l'expression de l'Acyl-CoA oxydase sont les + élevées dans le groupe Poi. L'expression de l'AOX dans le groupe Per est intermédiaire et + élevée que dans le groupe sdx.	Activité de la FAS varie comme suit : Sdx > maïs > Per > Poi, son expression varie de la même façon sauf que les différences entre Per et maïs et entre Per et Poi ne sont pas significatives. L'activité G6PD, enzyme malique, pyruvate kinase et glucokinase varie comme suit : Sdx > maïs >= Per > Poi

LA vs ALA	Spady et al., 1993	Rats femelles 6/groupe	Régime semi-synthétique où de l'amidon est substitué de manière isoénergétique à 4% de LA, ALA, EPA ou DHA Ad libitum pendant 2 semaines	Pas de différence sur les TG plasmatiques.		
	Javadi et al., 2007	Souris,	Régime riche en LA (12 % LA, 3 % ALA) ou en ALA (12% ALA, 4% LA)		Augmentation de l'activité des enzymes de l'oxydation avec régime ALA	Pas de différence sur la lipogenèse
	Ihara et al., 2000	Rats mâles, 5/groupe	Mêmes régimes que ci-dessus Ad libitum pendant 7 jours	Pas de différence sur les TG plasmatiques		
LA vs ALA	Ihara et al., 1998	Rats mâles, 5/groupe	Régimes semi-synthétiques contenant 20% lipides apportés par de l'huile de carthame (Car, 10% AGS, 13% AGMI, 78% AGPI dont 0.4% d'ALA) ou de perille (Per, 8% AGS, 19% AGMI, 74% AGPI dont 58% d'ALA) Ad libitum pendant 3, 7, 20 ou 50 jours	TG plasmatiques + faibles avec Per à 3 et 7 jours mais plus élevés à 20 et 50 jours		
LA vs ALA vs EPA+DHA	Ikeda et al., 1998	Rat mâle, 6/groupe	Régimes semi-synthétiques contenant 10% lipides (33 % AGS, 34 % AGMI, 33 % AGPI) apportés par différentes huiles : régime LA (35 % LA) régime ALA (24 % LA, 10 % ALA), régime EPA (24 % LA, 9 % EPA) et régime DHA (21 % LA, 10 % DHA)	Comparé aux rats LA, les rats ALA, EPA et DHA ont une baisse similaire de plus de 60% des TG plasmatiques et d'environ 55% des TG hépatiques.	L'activité de la CPT est + élevée avec l'EPA uniquement.	L'activité FAS des rats ALA est 20 % + faible que celle des rats LA et 50 % + élevée que celle des rats EPA ou DHA. Les activités enzyme malique et G6PDH sont resp. 26 et 50 % + faibles que celles des rats LA et non significativement supérieures à celles des rats EPA ou DHA.

LA vs ALA vs EPA+DHA	Ide et al., 2000	Rats mâles, 7-8/groupe	Régimes semi-synthétiques contenant 15% lipides apportés par de l'huile de carthame (Car, 10% AGS, 13% AGMI, 77% AGPI dont 0.2% d'ALA) de palme (Pal, 51% AGS, 39% AGMI, 10% AGPI dont 0.3% d'ALA), de perille (Per, 8% AGS, 21% AGMI, 70% AGPI dont 57% d'ALA) ou de poisson (Poi, 18% AGS, 28% AGMI, 54% AGPI dont 0.7% d'ALA, 10%EPA et 33% DHA). Ad libitum pendant 14 jours	TG plasmatiques : Pal > Car > Per = Poi. TG hépatiques : Pal = Car > Per > Poi.	oxydation mitochondriale et activité et expression CPT1 varient comme suit : Pal = Car < Per = Poi. oxydation peroxisomale, activité et expression ACOX varient comme suit : Pal = < Car < Per < Poi.	Activité et expression de FAS, G6PDH et pyruvate kinase varient comme suit : Pal > Car = Per > Poi
----------------------	------------------	------------------------	---	--	--	--

9.2.2. Effets de l'ALA sur le métabolisme du cholestérol

Chez les rongeurs, la consommation d'ALA induit une baisse de la concentration plasmatique de cholestérol par rapport aux AGS (Ide et al., 1996) et aux mélanges d'AGS et d'AGMI (Ide et al., 1996, Vijaimohan et al., 2006, Yang et al., 2005, Fukushima et al., 2001a) (**Tableau 26**). Cette baisse est associée à une diminution du rapport non-HDL-C/HDL-C (Vijaimohan et al., 2006, Yang et al., 2005). Lorsque l'ALA est comparé à l'acide linoléique, ses effets sont plus controversés : la majorité des études rapporte que la consommation d'ALA induit une cholestérolémie plus basse que la consommation de LA (Ide et al., 1996, Du et al., 2003, Ihara et al., 1998, Ihara-Watanabe et al., 2000, Javadi et al., 2007, Ramaprasad et al., 2006), alors que d'autres ne montrent pas de différence significative entre les deux AG (Ide, 2000, Ikeda et al., 1998, Spady, 1993). Quand l'ALA induit une diminution de la cholestérolémie, le rapport non-HDL-C/HDL-C n'est pas modifié (Ihara-Watanabe et al., 2000).

Les effets de l'ALA sur le stockage hépatique du cholestérol ne sont pas très clairs. Si, lorsqu'on le compare à un mélange d'AGS et d'AGMI, l'ALA semble diminuer le stockage hépatique (Yang et al., 2005), lorsqu'on le compare à l'acide linoléique, on n'observe parfois pas d'effet (Du et al., 2003) ou une baisse du stockage hépatique (Ihara et al., 1998, Ikeda et al., 1998).

Les mécanismes sous-jacents à l'effet hypocholestérolémiant de l'ALA sont encore mal connus. Quelques études ont évalué l'effet de l'ALA sur l'activité et l'expression d'une enzyme clé de la synthèse du cholestérol, l'HMGCoA réductase (Hydroxyméthylglutaryl coenzymeA réductase). Deux études rapportent, chez les rats ayant consommé un régime riche en ALA, une activité HMGCoA réductase plus basse que chez les rats ayant consommé un mélange d'AGS et d'AGMI (Du et al., 2003) ou de l'acide oléique (Ramaprasad et al., 2006). Cependant, une autre étude ne rapporte aucune différence d'expression de l'enzyme entre un régime riche en ALA et un régime riche en AGS et AGMI (Fukushima et al., 2001b). Comparé à l'acide linoléique, l'ALA induirait une diminution de l'expression de l'enzyme après 3 et 7 jours de régime (Ihara et al., 1998, Ihara-Watanabe et al., 2000), mais pas à plus long terme (20 ou 50 jours) (Ihara et al., 1998). La baisse de la cholestérolémie pourrait aussi être due à une plus forte captation hépatique par le biais du récepteur aux LDL (LDLr) mais cette hypothèse n'est, à ce jour, pas démontrée. En effet, comparé à l'acide linoléique, l'ALA engendre, selon les études, aucun effet sur l'activité et le nombre de LDLr (Spady, 1993), une augmentation transitoire de son expression (à 7 jours mais plus à 20 ou 50 jours d'expérimentation) (Ihara et al., 1998), ou une baisse de 20% de son expression après 7 jours de régime (Ihara-Watanabe et al., 2000). L'hypothèse d'une plus forte excrétion du cholestérol par voie fécale (directement ou après conversion en acides biliaires) a aussi été étudiée. Une étude a ainsi montré que les rats consommant un régime riche en ALA avaient un flux biliaire et une concentration de la bile en cholestérol et acides biliaires totaux plus élevée que les animaux consommant de l'acide oléique (Ramaprasad et al., 2006). Une autre étude montre que les rats ayant consommé le régime riche en ALA ont une concentration fécale de cholestérol qui tend à être plus élevée que celle des rats ayant consommé plus d'AGS et AGMI, sans modification de la concentration des acides biliaires (Fukushima et al., 2001a). Chez le Hamster, l'ALA diminue l'excrétion de stérols totaux par voie fécale par rapport à l'acide oléique (Morise et al., 2005).

Ainsi, dans les modèles animaux étudiés, l'ALA exerce un effet hypocholestérolémiant au moins aussi important que celui de l'acide linoléique. Cependant, les mécanismes sous-jacents à la diminution de la cholestérolémie ne sont pas établis, les hypothèses restent nombreuses (diminution de la synthèse, augmentation de l'excrétion par voie biliaire ou fécale, captation hépatique du cholestérol plus importante) et les études

difficilement comparables entre elles. En effet, ces études diffèrent notamment dans le choix de l'acide gras de référence et du modèle animal utilisé. Le Rat est le modèle le plus utilisé, alors qu'il n'est pas le plus proche de l'Homme en ce qui concerne le métabolisme du cholestérol. Il se distingue notamment par son profil lipoprotéique particulier où le cholestérol est majoritairement porté par les HDL (contrairement à l'Homme chez qui les LDL sont les transporteurs majoritaires), profil qui s'explique par l'absence de CETP (protéine de transfert des esters de cholestérol, assurant les échanges de triglycérides et d'esters de cholestérol entre les différentes classes de lipoprotéines). Le Hamster est un modèle intéressant qui peut développer un profil lipoprotéique relativement proche de celui de l'Homme avec des régimes hyperlipidiques et qui possède une CETP, mais il reste moins utilisé car plus difficile d'utilisation (taille limitant les quantités de tissus disponibles, moins d'outils d'analyse développés, modèle moins bien caractérisé).

En conclusion, si l'effet hypotriglycéridémiant de l'ALA est relativement bien décrit chez les rongeurs et probablement dû, au moins en partie, à sa conversion en ses dérivés à longue chaîne, l'effet de l'ALA sur la cholestérolémie et le métabolisme du cholestérol est encore sujet à controverses.

Tableau 27. Influence de l'ALA sur le métabolisme du cholestérol : études sur modèles animaux.

AG étudiés	étude	Modèle	régime	Cholestérol plasmatique et hépatique	Synthèse de cholestérol, LDLr, excrétion via bile
	Fukushima et al., 2001	Rats mâles, 5/groupe	Régime semi-synthétique contenant 0.5% de cholestérol, et 10% lipides apportés par différentes huiles : de perille (Per, 9% AGS, 20% AGMI, 71% AGPI dont 57% d'ALA), de palme (Palm, 51% AGS, 38% AGMI, 10% AGPI dont 0.5% d'ALA). Ad libitum pendant 15 semaines	CH plasmatique total, et non HDL-C : 40% + faible et HDL-C 30% + faible chez les rats Per. CH hépatique + faible aussi	Pas de modification significative de l'expression du LDL-r ou de l'apoB hépatique. La concentration de CH des feces tend à être + élevée avec Per. Pas de différence de concentration fécale en acides biliaires.
AGS+AGMI vs ALA	Yang et al., 2005	Hamster, 12/groupe	Régime contrôle (C) : 10% lard (39% AGS, 41% AGMI, 15% AGPI dont 0,8 % ALA), régime huile de lin (lin) : 10% lard + 2% d'huile de lin (34% AGS, 38% AGMI, 25% AGPI dont 12% ALA) ad libitum pendant 6 semaines	Par rapport au contrôle, rats lin ont une baisse de 21 % de CH, 12% de HDL-C, 31% de non-HDL-C, 22% du rapport non-HDL-C/HDL-C plasmatiques et de 29 % du cholestérol hépatique et 22% du cholestérol du TA	
	Vijaimohan et al., 2006	Rat, 6 rats/groupe,	4 régimes différents : <ul style="list-style-type: none"> ▪ régime standard (25g.j⁻¹), ▪ régime hyperlipidique (25g.j⁻¹), ▪ régime hyperlipidique + 1 g.kg⁻¹ d'huile de lin, ▪ régime standard + 1 g.kg⁻¹ d'huile de lin. Nourris pendant 60 jours	L'augmentation de la cholestérolémie, du LDL-C, VLDL-C, HDL-C, LDL/HDL, TC/HDL due au régime hyperlipidique, est moindre avec la supplémentation en huile de lin. Pas de différence entre contrôle et contrôle +supplémentation	
ALA vs acide oléique	Morise et al., 2005	Hamsters mâles (6/groupe)	Régime standard additionné de mélanges d'huiles de lin et de tournesol oléique. Régimes à 0.07% de cholestérol et 17% de lipides dont 11% d'AGS, 25% de LA. Les régimes diffèrent par leur teneur en ALA (1, 10, 20, 40% des AG totaux) qui est substitué à l'acide oléique	Par rapport à l'acide oléique, l'ALA, augmente de 15% le CH plasmatique quelle que soit sa dose et diminue l'excrétion de stérols par voie fécale de manière proportionnelle à la dose	Par rapport à l'acide oléique, l'ALA, diminue l'excrétion de stérols par voie fécale de manière proportionnelle à la dose

	Ramaprasad et al., 2007	Rats ,	Poudre de lait enrichie (16%) en huile de lin (lin, 48% AGS, 25 % AGMI, 27% AGPI dont 20% ALA.), de poisson (Poi, 58 % SFA, 30% AGMI, 12% AGPI dont 2.9 %EPA, 2.1 % DHA) ou d'arachide (ara, 47% AGS, 42 % AGMI, 10% AGPI) Ad libitum pendant 8 semaines.	cholestérol sanguin et hépatique plus faible chez les rats ayant reçu le régime lin ou Poi par rapport au régime ara. Pas de différence entre poi et lin	activité HMGC _o A réductase + faible dans ces groupes. Mais flux biliaire et concentration de la bile en cholestérol et acides biliaires totaux + élevées
AGS vs LA vs ALA	Ide et al., 1996	Rat mâle, 7 rats /groupe	Régime semi-synthétique contenant 10% lipides apportés par : huile de noix de coco (coco 82% AGS, 14% AGMI, 3.5% AGPI dont 0.1% d'ALA), de carthame et d'olive (Car, 10% AGS, 20% AGMI, 69% AGPI dont 1.3% d'ALA) ou de pérille (Per, 8% AGS, 21% AGMI, 70% AGPI dont 57% d'ALA) pendant 7 jours. Quantités ingérées similaires	La teneur en CH du plasma des rats Per est environ 32% et celle des rats Car 17% + faible que celle des rats Coco. Différence significative entre Per et Car.	
AGS+AGMI vs LA vs ALA	Ide et al., 1996	Rat mâle, 7 rats /groupe	Régime semi-synthétique contenant 10% lipides apportés par de l'huile de palme (pal, 51% AGS, 39% AGMI, 10% AGPI dont 0,3% d'ALA), de carthame et d'olive ou de pérille pendant 14 jours. Quantités ingérées similaires	La teneur en CH du plasma des rats Per est environ 32% et celle des rats Car 17% + faible que celle des rats Pal après 14 jours. Différence significative entre Per et Car.	
AGS+AGMI vs LA vs ALA	Du et al., 2003	Souris femelles, 6/groupe	Régimes hyperlipidiques (31% de l'AET) à base de lard (contrôle, C), d'huile de carthame (car : 13% AGS, 19% AGMI, 68% AGPI dont 1.4% ALA) colza (Col : 11% AGS, 54% AGMI, 35 % AGPI dont 7% ALA), de pérille (Per, 11% AGS, 19% AGMI, 68% AGPI dont 49% ALA) Ad libitum de l'âge de 17 à 71 semaines.	Per : CH plasmatique + faible que contrôle et Hcar. Col : CH plasmatique + faible que contrôle, intermédiaire entre car et Per Pas de différences sur CH hépatique	Activité HMGC _o Ar hépatique + faible dans Per et Col

	Ide et al., 2000	Rats mâles, 7-8/groupe	Régime semi-synthétique contenant 15% lipides apportés par de l'huile de carthame (Car, 10% AGS, 13% AGMI, 77% AGPI dont 0.2% d'ALA) de palme (Pal, 51% AGS, 39% AGMI, 10% AGPI dont 0.3% d'ALA), de pérille (Per, 8% AGS, 21% AGMI, 70% AGPI dont 57% d'ALA) ou de poisson (Poi, 18% AGS, 28% AGMI, 54% AGPI dont 0.7% d'ALA, 10%EPA et 33% DHA). Ad libitum pendant 14 jours	La teneur en CH du plasma varie comme suit : Pal = Car > Per > Poi. Celle dans le foie : Pal = Car = Per > Poi	
LA vs ALA vs EPA+DHA+AGS+AGMI	Spady et al., 1993	Rats femelles 6/groupe	Régime semi-synthétique où de l'amidon est substitué de manière isoenergétique à 4% de LA, ALA, EPA ou DHA. Ad libitum pendant 2 semaines	Pas d'effet significatif de l'ALA comparé au LA sur le CH plasmatique	Pas de différence sur l'activité ou le nombre de récepteur aux LDL dans le foie
	Ikeda et al., 1998	Rat mâle, 6/groupe	Régime semi-synthétique contenant 10% lipides (33% AGS, 34% AGMI, 33% AGPI) apportés par différentes huiles : régime LA (35% LA) régime ALA (24% LA, 10% ALA), régime EPA (24% LA, 9% EPA) et régime DHA (21% LA, 10% DHA)	Comparé aux rats LA, les rats ALA ont une teneur en CH qui tend à être + faible (-16%) dans le plasma et qui est 20 % + faible dans le foie. Baisse de CH plasmatique + marquée avec EPA (-22%) et + encore avec DHA (-40%) Baisse similaire du CH hépatique Baisse de HDL-C de 4% NS avec ALA, de 16% (S) avec EPA et de 24% avec DHA.	
LA vs ALA	Ihara et al., 1998	Rats mâles, 5/groupe	Régime semi-synthétique contenant 20% lipides apportés par de l'huile de carthame (Car, 10% AGS, 13% AGMI, 78% AGPI dont 0.4% d'ALA) ou de pérille (Per, 8% AGS, 19% AGMI, 74% AGPI dont 58% d'ALA), Ad libitum pendant 3, 7, 20 ou 50 jours	CH plasmatique + faible avec Per dès 7 jours et CH hépatique + faible après 50 jours.	Expression HMGC _o Ar + faible avec Per à 3 et 7 jours mais identique à 20 et 50 jours. Expression LDLr + élevée à 3 jours uniquement.
	Ihara-Watanabe et al., 2000	Rats mâles, 5/groupe	Mêmes régimes que ci-dessus Ad libitum pendant 7 jours	CH plasmatique et HDL-C + faible avec Per, légère augmentation de la teneur en CH hépatique avec Per	Baisse de 70 % de l'expression de l'HMGC _o Ar, de 20 % de celle du LDLr
	Javada et al., 2007	Souris,	Régime riche en LA (12 % LA, 3 % ALA) ou en ALA (12% ALA, 4% LA)	Cholestérolémie + faible avec régime riche en ALA	

9.2.3. Rythme cardiaque et arythmie

Contrairement aux AGPI n-3 à longue chaîne, l'ALA a fait l'objet de peu de recherches sur son potentiel anti-arythmique. Quelques études (5) ont cependant utilisé des modèles d'ischémie-reperfusion, afin d'évaluer les effets de l'ALA apporté par des huiles de colza, de lin ou de soja. Deux études rapportent que la supplémentation d'un régime de référence en ALA, par le biais de graines de lin et d'huile de colza, diminue la fibrillation ventriculaire (Siebert et al., 1993, Ander et al., 2004), modifie l'activité électrique cardiaque *in vitro* (Ander et al., 2004) et diminue le taux de mortalité pendant le test d'ischémie-reperfusion chez le rat (Siebert et al., 1993). Une étude rapporte que la substitution d'AGMI par l'ALA (apporté par l'huile de colza) entraîne une diminution de la fibrillation ventriculaire et une baisse de la mortalité, alors que la substitution des AGMI par l'acide linoléique est sans effet (McLennan et Dallimore, 1995). Une autre étude ne rapporte pas de différence d'effet entre l'acide linoléique et l'ALA (Isensee et Jacob, 1994). Cependant, à teneur équivalente en ALA, l'huile de soja, plus riche en acide linoléique, n'exerce pas le même effet protecteur que l'huile de colza (Abeywardena et Charnock, 1995, McLennan et Dallimore, 1995). Ceci suggère qu'une teneur élevée en acide linoléique alimentaire empêche les effets protecteurs de l'ALA, probablement en réduisant sa biodisponibilité et sa conversion en ses dérivés à longue chaîne, connus pour exercer un effet anti-arythmique (Nair et al., 1997). L'action anti-arythmique des AGPI n-3 à longue chaîne passe notamment par un effet direct au niveau de la membrane plasmique. En s'incorporant à la membrane, les AGPI n-3 à longue chaîne modifient, via une réorganisation des compartiments subcellulaires et des rafts lipidiques, le trafic des canaux ioniques et, par ce biais, leur fonctionnement. Les AGPI n-3 à longue chaîne agissent en tant que précurseurs d'eicosanoïdes (voir pour revue (London et al., 2007)). En effet, en s'incorporant dans les membranes cellulaires, les AGPI n-3 à longue chaîne, diminuent l'incorporation de l'acide arachidonique. Or, l'acide arachidonique et l'EPA sont les précurseurs de deux familles d'eicosanoïdes aux propriétés différentes ; les eicosanoïdes de la série 2 issus de l'acide arachidonique et ceux de la série 3 issus de l'EPA. En s'incorporant dans les membranes, l'EPA entre en compétition avec l'acide arachidonique pour l'enzyme clef de la synthèse des eicosanoïdes, la cyclooxygénase, et limite ainsi la synthèse d'eicosanoïdes de la série 2 (dont le thromboxane A₂, TXA₂, et la prostaglandine I₂, PGI₂) au profit de ceux de la série 3 dont le thromboxane A₃, TXA₃, et la prostaglandine I₃, PGI₃). Il a été montré qu'une telle modification réduit le risque de fibrillation ventriculaire (Coker et al., 1982). En effet, le TXA₂ favorise l'arythmie ; ses concentrations sont élevées en situation d'ischémie et il peut déclencher des arythmies par injection *in vivo* sur des modèles animaux (Wacker et al., 2006). Quelques études chez l'animal ont montré une diminution des capacités de production de TXA₂ suite à l'ingestion d'ALA (Ramaprasad et al., 2005, Yamada et al., 1998, Hwang et al., 1988), ce qui conforte l'hypothèse d'une action de l'ALA via sa conversion en EPA.

Il semblerait que l'ALA exerce aussi une action anti-arythmique directe. En effet, administré sous forme d'AG libres par voie intraveineuse, il diminue l'incidence de fibrillation ventriculaire et réduit la mortalité liée à l'ischémie-reperfusion (Billman et al., 1999). Or, pendant les épisodes d'ischémie, les lipases et phospholipases libèrent une quantité importante d'AG libres, ce qui rend plausible une action directe de l'ALA par ce biais là. Il a de plus été montré sur des myocytes en culture, que l'ALA modifie l'activité électrique du cœur (Ander et al., 2004).

Ainsi, l'ALA exercerait son effet anti-arythmique à la fois par une action directe sur les cardiomyocytes et par une action indirecte après sa conversion en dérivés à longue chaîne, et notamment par le biais des eicosanoïdes.

9.2.4. Fonction plaquettaire

Peu d'études se sont penchées sur les effets de l'ALA sur l'agrégation plaquettaire. La plupart d'entre elles rapportent que, comparé aux AGS et à l'acide linoléique, l'ALA diminue l'agrégabilité plaquettaire de façon significative (Dierberger et al., 1991, Ramaprasad et al., 2005, Roussel et al., 1989, Vas Dias et al., 1982) ou non (Hwang et al., 1988, Piche et Mahadevappa, 1990, Yamada et al., 1998). L'ALA alimentaire augmente de plus la teneur en EPA des membranes plaquettaires au dépend de l'acide arachidonique (Nordoy et al., 1985, Ramaprasad et al., 2005, Yamada et al., 1998), ce qui diminue la synthèse de TXA₂ qui a un fort pouvoir pro agrégant (Hwang et al., 1988, Ramaprasad et al., 2005, Yamada et al., 1998). Ces effets sont observés, chez le rat ou le lapin, après l'ingestion d'huile de colza, de lin, de noix mais pas de soja (Lenz et al., 1991), suggérant qu'un apport élevé en acide linoléique (plus abondant dans l'huile de soja que dans les huiles de colza, lin ou noix) alimentaire empêche les effets de l'ALA sur l'agrégation plaquettaire. Ceci conforte l'hypothèse que l'ALA agit sur l'agrégation plaquettaire via sa conversion en EPA.

9.2.5. Pression artérielle

La plupart des études sur les effets de l'ALA sur la pression artérielle a été réalisée dans les années 80 sur un modèle de rats hypertendus, les rats SHR (spontaneously hypertensive rats) (**Tableau 27**). La supplémentation de régimes standards en huile de lin ou de périsse, riches en ALA, diminue la pression sanguine des rats SHR (Brandle et al., 1997, Dierberger et al., 1991, Rupp et al., 1996). Les effets de l'ALA sur la pression artérielle sont plus controversés lorsqu'ils sont comparés à ceux du LA. Dans certaines études, les deux AG ont une action hypotensive similaire (Codde et al., 1984, Hoffmann et al., 1986, Hoffmann et Forster, 1986, Hoffmann et al., 1985, Moritz et al., 1985), alors que dans d'autres, l'effet de l'ALA est plus marqué que celui du LA (Hoffman et Forster, 1983, Shimokawa et al., 1988, Singer et al., 1984) chez les rats hypertendus. Chez les rats normotendus, le LA et l'ALA semblent avoir le même effet (Moritz et al., 1985). L'ingestion ponctuelle de 1 mL d'huile riche en ALA diminue la pression sanguine (Matsuo et Yagi, 2008, Sekine et al., 2007) chez le rat hypertendu.

De l'ensemble de ces études il ressort que l'ALA, comparativement aux AGS, exerce un effet hypotenseur. Savoir si cet effet est un effet spécifique de l'ALA ou un effet lié à la diminution des apports en AGS nécessite d'autres recherches.

Tableau 28. Effets de l'ALA sur la pression artérielle chez le rat.

étude	Modèle	Régime	Résultats
Moritz et al., 1985	Rats normo- et hypertendus	Régime semi-synthétique contenant 15% d'huile de tournesol, de lin, de palme hydrogénée ou de foie de morue	Par rapport aux AGS, diminution de la pression sanguine similaire entre LA et ALA chez les rats hypertendus ou non
Hoffmann et al., 1983	Rats hypertendus	Régime semi-synthétique contenant 14% d'huile de tournesol, de lin, de palme hydrogénée ou d'onagre	Par rapport à l'huile de palme hydrogénée, les huiles de lin et d'onagre ont un effet hypotensif, mais pas l'huile de tournesol. Différence lin et tournesol significative.
Hoffmann et al., 1985	Rats hypertendus	Régime semi-synthétique contenant de l'huile de tournesol, de lin ou de palme hydrogénée pendant fin période de gestation et lactation des mères puis dans l'alimentation des jeunes	Par rapport aux AGS, diminution de la pression sanguine similaire entre LA et ALA
Hoffmann 1986	Rats hypertendus	Même régime que ci-dessus pendant fin période de gestation et lactation des mères et des 3 générations suivantes	Par rapport aux AGS, diminution de la pression sanguine similaire entre LA et ALA dès la 1 ^{ère} génération, effet amplifié à la 2 ^{ème} puis 3 ^{ème} génération
Hoffmann 1986	Rats hypertendus	Régime semi-synthétique contenant 14% d'huile de tournesol, de lin, de palme hydrogénée ou d'onagre	Par rapport à l'huile de palme hydrogénée, les huiles de lin de tournesol et d'onagre ont un effet hypotensif.
Sherhag et al., 1982	Rats normotendus	Régimes semisynthétiques contenant 25% de l'énergie par les lipides : huile de lin ou de foie de morue, substituées aux AGS	La substitution de 2,5 ou 5% des AGS par l'huile de lin ou de foie de morue augmente la pression systolique
Rupp 1996	Rats hypertendus	Supplémentation en huile de lin à hauteur de 5%	Diminution de la pression sanguine pendant la phase de repos des animaux avec l'huile de lin
Singer 1984	Rats hypertendus	Régime semi-synthétique contenant de l'huile de tournesol de lin ou de palme hydrogénée	Par rapport aux AGS, baisse de la pression sanguine plus marquée avec l'ALA que le LA
Singer 1986, 1987	Rats normo- et hypertendus	Régime standard (3% lipides) supplémenté ou non en huile de lin ou de foie de morue (à 15% de lipides) pdt 22 sem	Pas d'effet des régimes sur la pression sanguine chez les hypertendus ou normaux
Codde et al., 1984	Rats hypertendus	régime standard supplémenté en huile de lin ou de tournesol à hauteur de 45% des lipides totaux	Diminution de la pression systolique similaire entre LA et ALA
Shimokawa et al., 1988	Rats normo- et hypertendus	Régime semi-synthétique contenant 5% d'huile soit de carthame soit de perilla	Pression sanguine 10% + basse avec l'huile de pérille chez les rats hypertendus et similaire chez les rats normaux
Dierberger et al., 1991	Rats hypertendus	Régime standard supplémenté ou non en huile de lin (10%)	Diminution de la pression sanguine avec l'huile de lin
Brändle et al., 1997	Rats hypertendus	Régime standard supplémenté ou non de 2,5% d'huile de lin	Diminution de la pression sanguine avec l'huile de lin

9.2.6. Inflammation

Très peu d'études sur les effets de l'acide α -linoléique sur l'inflammation ont été réalisées avec des modèles animaux. L'ingestion ponctuelle de doses élevées d'ALA (5 ou 10 mg.kg⁻¹) diminue l'inflammation induite par des tests in vivo chez le rat et la souris (Ren et al., 2007). Quelques études rapportent que l'ingestion à long terme de régimes riches en ALA réduit l'expression cardiaque d'enzymes pro-inflammatoires (COX-2 et 5-lipoxygénase) chez le porc en croissance (Ghosh et al., 2007) et diminue la concentration plasmatique de prostaglandine E₂ (PG E₂), molécule médiatrice de l'inflammation et d'interleukines 6 et 10 impliquées notamment dans la différenciation lymphocytaire, chez la souris (Chavali et al., 1998, Ishihara et al., 2002).

Ces quelques études sur modèles animaux sont cohérentes avec les études chez l'Homme et confirment l'effet anti-inflammatoire de l'ALA.

Ainsi, les études menées chez l'animal soutiennent l'hypothèse d'un rôle protecteur de l'ALA contre le risque cardio-vasculaire. Cet effet protecteur passerait au moins en partie, par une conversion de l'ALA en ses dérivés à longue chaîne majeurs, EPA et DHA. Ceci pourrait expliquer que chez l'Homme, l'effet de l'ALA soit plus marqué lorsque les apports en EPA et DHA sont bas, situation qui favorise la conversion de l'ALA en ces dérivés (Brenna, 2002).

9.2.7. Références

- Abeywardena, M. Y. & Charnock, J. S. (1995) Dietary lipid modification of myocardial eicosanoids following ischemia AND reperfusion in the rat. *Lipids*, 30, 1151-6.
- Ander, B. P., Weber, A. R., Rampersad, P. P., Gilchrist, J. S., Pierce, G. N. & Lukas, A. (2004) Dietary flaxseed protects against ventricular fibrillation induced by ischemia-reperfusion in normal and hypercholesterolemic rabbits. *J Nutr*, 134, 3250-6.
- Billman, G. E., Kang, J. X. & Leaf, A. (1999) Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation*, 99, 2452-7.
- Brandle, M., Al Makdessi, S., Weber, R. K., Dietz, K. & Jacob, R. (1997) Prolongation of life span in hypertensive rats by dietary interventions. Effects of garlic and linseed oil. *Basic Res Cardiol*, 92, 223-32.
- Brenna, J. T. (2002) Efficiency of conversion of α -linolenic acid to long chain n-3 fatty acids in man. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 5, 127-32.
- Chavali, S. R., Zhong, W. W. & Forse, R. A. (1998) Dietary α -linolenic acid increases TNF- α , and decreases IL-6, IL-10 in response to LPS: effects of sesamin on the delta-5 desaturation of omega6 et omega3 fatty acids in mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 58, 185-191.
- Codde, J. P., Beilin, L. J. & Croft, K. D. (1984) Dissociation of effects of dietary fatty acids on blood pressure and prostanoid metabolism in Goldblatt hypertensive rats. *J Hypertens*, 2, 65-71.
- Coker, S. J., Parratt, J. R., Ledingham, I. M. & Zeitlin, I. J. (1982) Evidence that thromboxane contributes to ventricular fibrillation induced by reperfusion of the ischaemic myocardium. *J Mol Cell Cardiol*, 14, 483-5.
- Descomps, B. (2003) Les désaturases au cours du développement chez l'Homme. *Cah Nutr Diét*, 38, 384-91.
- Dierberger, B., Schach, M., Anadere, I., Brandle, M. & Jacob, R. (1991) Effect of a diet rich in linseed oil on complex viscosity and blood pressure in spontaneously hypertensive rats (SHR). *Basic Res Cardiol*, 86, 561-6.
- Du, C., Sato, A., Watanabe, S., Wu, C. Z., Ikemoto, A., Ando, K., Kikugawa, K., Fujii, Y. & Okuyama, H. (2003) Cholesterol synthesis in mice is suppressed but lipofuscin formation is not affected by long-term feeding of n-3 fatty acid-enriched oils compared with lard and n-6 fatty acid-enriched oils. *Biol Pharm Bull*, 26, 766-70.
- Fukuda, N., Azain, M. J. & Ontko, J. A. (1982) Altered hepatic metabolism of free fatty acids underlying hypersecretion of very low density lipoproteins in the genetically obese Zucker rats. *J Biol Chem*, 257, 14066-72.
- Fukushima, M., Ohhashi, T., Ohno, S., Saitoh, H., Sonoyama, K., Shimada, K.-I., Sekikawa, M. & Nakano, M. (2001a) Effects of diets enriched in n-6 or n-3 fatty acids on cholesterol metabolism in older rats chronically fed a cholesterol-enriched diet. *Lipids*, 36, 261-266.
- Fukushima, M., Shimada, K., Ohashi, E., Saitoh, H., Sonoyama, K., Sekikawa, M. & Nakano, M. (2001b) Investigation of gene expressions related to cholesterol metabolism in rats fed diets enriched in n-6 or n-3 fatty acid with a cholesterol after long-term feeding using quantitative-competitive RT-PCR analysis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 47, 228-35.
- Ghosh, S., Novak, E. M. & Innis, S. M. (2007) Cardiac proinflammatory pathways are altered with different dietary n-6 linoleic to n-3 α -linolenic acid ratios in normal, fat-fed pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293, H2919-27.
- Hoffman, P. & Forster, W. (1983) Effects of sunflowerseed oil, linseed oil, evening primrose oil and hydrogenated palm kernel oil on hypertension development in spontaneously hypertensive rats. *Prostaglandins Leukot Med*, 11, 43-4.
- Hoffmann, P., Block, H. U., Beitz, J., Taube, C., Forster, W., Wortha, P., Singer, P., Naumann, E. & Heine, H. (1986) Comparative study of the blood pressure effects of four different vegetable fats on young, spontaneously hypertensive rats. *Lipids*, 21, 733-7.
- Hoffmann, P. & Forster, W. (1986) Antihypertensive effect of dietary sunflowerseed oil and linseed oil in spontaneously hypertensive rats during a multigeneration feeding study. *Prostaglandins Leukot Med*, 25, 65-70.
- Hoffmann, P., Taube, C., Heinroth-Hoffmann, I., Fahr, A., Beitz, J., Forster, W., Polshuk, W. S. & Markov, C. M. (1985) Antihypertensive action of dietary polyunsaturated fatty acids in spontaneously hypertensive rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 276, 222-35.

- Hwang, D. H., Boudreau, M. & Chanmugam, P. (1988) Dietary linolenic acid and longer-chain n-3 fatty acids: comparison of effects on arachidonic acid metabolism in rats. *J Nutr*, 118, 427-37.
- Ide, T. & Ontko, J. A. (1981) Increased secretion of very low density lipoprotein triglyceride following inhibition of long chain fatty acid oxidation in isolated rat liver. *J Biol Chem*, 256, 10247-55.
- Ide, T., Oku, H. & Sugano, M. (1982) Reciprocal responses to clofibrate in ketogenesis and triglyceride and cholesterol secretion in isolated rat liver. *Metabolism*, 31, 1065-72.
- Ide, T., Murata, M. & Sugano, M. (1996) Stimulation of the activities of hepatic fatty acid oxidation enzymes by dietary fat rich in α -linolenic acid in rats. *J Lipid Res*, 37, 448-63.
- Ide, T. (2000) Effect of dietary α -linolenic acid on the activity and gene expression of hepatic fatty acid oxidation enzymes. *Biofactors*, 13, 9-14.
- Ide, T., Kobayashi, H., Ashakumary, L., Rouyer, I. A., Takahashi, Y., Aoyama, T., Hashimoto, T. & Mizugaki, M. (2000) Comparative effects of perilla and fish oils on the activity and gene expression of fatty acid oxidation enzymes in rat liver. *Biochim Biophys Acta*, 1485, 23-35.
- Ihara-Watanabe, M., Umekawa, H., Takahashi, T. & Furuichi, Y. (2000) Comparative effects of safflower oil and perilla oil on serum and hepatic lipid levels, fatty acid compositions of serum and hepatic phospholipids, and hepatic mRNA expressions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase, LDL receptor, and cholesterol 7 α -hydroxylase in young et adult rats. *Food Res Int*, 33, 893-900.
- Ihara, M., Umekawa, H., Takahashi, T. & Furuichi, Y. (1998) Comparative effects of short- and long-term feeding of safflower oil and perilla oil on lipid metabolism in rats. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 121, 223-31.
- Ikeda, I., Cha, J. Y., Yanagita, T., Nakatani, N., Oogami, K., Imaizumi, K. & Yazawa, K. (1998) Effects of dietary α -linolenic, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on hepatic lipogenesis and beta-oxidation in rats. *Biosci Biotechnol Biochem*, 62, 675-80.
- Isensee, H. & Jacob, R. (1994) Differential effects of various oil diets on the risk of cardiac arrhythmias in rats. *J Cardiovasc Risk*, 1, 353-9.
- Ishihara, K., Komatsu, W., Saito, H. & Shinohara, K. (2002) Comparison of the effects of dietary alpha-linolenic, stearidonic, and eicosapentaenoic acids on production of inflammatory mediators in mice. *Lipids*, 37, 481-6.
- Javadi, M., Geelen, M. J., Lemmens, A. G., Lankhorst, A., Schonewille, J. T., Terpstra, A. H. & Beynen, A. C. (2007) The influence of dietary linoleic and α -linolenic acid on body composition and the activities of key enzymes of hepatic lipogenesis and fatty acid oxidation in mice. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 91, 11-8.
- Kabir, Y. & Ide, T. (1996) Activity of hepatic fatty acid oxidation enzymes in rats fed α -linolenic acid. *Biochim Biophys Acta*, 1304, 105-19.
- Kawashima, Y. & Kozuka, H. (1993) Dietary manipulation by perilla oil and fish oil of hepatic lipids et its influence on peroxisomal beta-oxidation et serum lipids in rat et mouse. *Biol Pharm Bull*, 16, 1194-9.
- Kim, H.-K., Choi, S. & Choi, H. (2004) Suppression of hepatic fatty acid synthase by feeding α -linolenic acid rich perilla oil lowers plasma triacylglycerol level in rats. *J Nutr Biochem*, 15, 485-92.
- Kim, H. K. & Choi, H. (2005) Stimulation of acyl-CoA oxidase by α -linolenic acid-rich perilla oil lowers plasma triacylglycerol level in rats. *Life Sci*, 77, 1293-306.
- Lenz, P. H., Watkins, T. & Bierenbaum, M. (1991) Effect of dietary menhaden, Canola and partially hydrogenated soy oil supplemented with vitamin E upon plasma lipids and platelet aggregation. *Thromb Res*, 61, 213-24.
- London, B., Albert, C., Anderson, M. E., Giles, W. R., Van Wagener, D. R., Balk, E., Billman, G. E., Chung, M., Lands, W., Leaf, A., Mcanulty, J., Martens, J. R., Costello, R. B. & Lathrop, D. A. (2007) Omega-3 fatty acids and cardiac arrhythmias: prior studies and recommendations for future research - A report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Dietary Supplements Omega-3 Fatty Acids and their Role in Cardiac Arrhythmogenesis Workshop. *Circulation*, 116, e320-35.
- Matsuo, T. & Yagi, K. (2008) Interaction between α -linolenic acid-enriched oil and ACE inhibitor concerning the decrease in blood pressure in SHR. *J Oleo Sci*, 57, 11-4.
- Mclennan, P. L. & Dallimore, J. A. (1995) Dietary canola oil modifies myocardial fatty acids and inhibits cardiac arrhythmias in rats. *J Nutr*, 125, 1003-9.
- Morise, A., Mouro, J., Riottot, M., Weill, P., Fenart, E. & Hermier, D. (2005) Dose effect of α -linolenic acid on lipid metabolism in the hamster. *Reprod Nutr Dev*, 45, 405-18.

- Moritz, V., Singer, P., Forster, D., Berger, I. & Massow, S. (1985) Changes of blood pressure in spontaneously hypertensive rats dependent on the quantity and quality of fat intake. *Biomed Biochim Acta*, 44, 1491-505.
- Murano, Y., Funabashi, T., Sekine, S., Aoyama, T. & Takeuchi, H. (2007) Effect of dietary lard containing higher α -linolenic acid on plasma triacylglycerol in rats. *J Oleo Sci*, 56, 361-7.
- Nair, S. S., Leitch, J. W., Falconer, J. & Garg, M. L. (1997) Prevention of cardiac arrhythmia by dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids and their mechanism of action. *J Nutr*, 127, 383-93.
- Nordoy, A., Davenas, E., Ciavatti, M. & Renaud, S. (1985) Effect of dietary (n-3) fatty acids on platelet function and lipid metabolism in rats. *Biochim Biophys Acta*, 835, 491-500.
- Piche, L. A. & Mahadevappa, V. G. (1990) Effect of dietary lipid on collagen- and adenosine diphosphate-induced platelet aggregation and thromboxane A2 synthesis in the rat. *J Nutr Biochem*, 1, 206-12.
- Ramaprasad, T. R., Baskaran, V., Krishnakantha, T. P. & Lokesh, B. R. (2005) Modulation of antioxidant enzyme activities, platelet aggregation and serum prostaglandins in rats fed spray-dried milk containing n-3 fatty acid. *Mol Cell Biochem*, 277, 19-26.
- Ramaprasad, T. R., Srinivasan, K., Baskaran, V., Sambaiah, K. & Lokesh, B. R. (2006) Spray-dried milk supplemented with α -linolenic acid or eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid decreases HMG Co A reductase activity and increases biliary secretion of lipids in rats. *Steroids*, 71, 409-15.
- Ren, J., Eun, J. H. & Sung, H. C. (2007) In vivo and in vitro anti-inflammatory activities of alpha-linolenic acid isolated from *Actinidia polygama* fruits. *Arch Pharm Res*, 30, 708-4.
- Roussel, A.-M., Ravel, A., Alary, J. & Favier, A. (1989) Platelet phospholipids and aggregation. Comparative influence of three vegetable oils (walnut, corn, peanut) [in French]. *Nutr Clin Metabol*, 3, 81-5.
- Rupp, H., Turcani, M., Ohkubo, T., Maisch, B. & Brilla, C. G. (1996) Dietary linolenic acid-mediated increase in vascular prostacyclin formation. *Mol Cell Biochem*, 162, 59-64.
- Sekine, S., Sasanuki, S., Aoyama, T. & Takeuchi, H. (2007) Lowering systolic blood pressure and increases in vasodilator levels in SHR with oral α -linolenic acid administration. *J Oleo Sci*, 56, 341-5.
- Shimokawa, T., Moriuchi, A., Hori, T., Saito, M., Naito, Y., Kabasawa, H., Nagae, Y., Matsubara, M. & Okuyama, H. (1988) Effect of dietary α -linolenate/linoleate balance on mean survival time, incidence of stroke and blood pressure of spontaneously hypertensive rats. *Life Sci*, 43, 2067-75.
- Siebert, B. D., McLennan, P. L., Woodhouse, J. A. & Charnock, J. S. (1993) Cardiac arrhythmia in rats in response to dietary n-3 fatty acids from red meat, fish oil and canola oil. *Nutr Res*, 13, 1407-18.
- Singer, P., Naumann, E. & Hoffmann, P. (1984) Attenuation of high blood pressure by primrose oil, linseed oil and sunflower seed oil in spontaneously hypertensive rats. *Biomed Biochim Acta*, 43, S243-6.
- Spady, D. K. (1993) Regulatory effects of individual n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids on LDL transport in the rat. *J Lipid Res*, 34, 1337-46.
- Vas Dias, F. W., Gibney, M. J. & Taylor, T. G. (1982) The effect of polyunsaturated fatty acids on the n-3 and n-6 series on platelet aggregation and platelet and aortic fatty acid composition in rabbits. *Atherosclerosis*, 43, 245-57.
- Vijaimohan, K., Jainu, M., Sabitha, K. E., Subramaniam, S., Anandhan, C. & Shyamala Devi, C. S. (2006) Beneficial effects of α linolenic acid rich flaxseed oil on growth performance and hepatic cholesterol metabolism in high fat diet fed rats. *Life Sci*, 79, 448-54.
- Wacker, M. J., Best, S. R., Kosloski, L. M., Stachura, C. J., Smoot, R. L., Porter, C. B. & Orr, J. A. (2006) Thromboxane A2-induced arrhythmias in the anesthetized rabbit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 290, H1353-61.
- Yamada, N., Shimizu, J., Wada, M., Takita, T. & Innami, S. (1998) Changes in platelet aggregation and lipid metabolism in rats given dietary lipids containing different n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 44, 279-89.
- Yang, L., Leung, K. Y., Cao, Y., Huang, Y., Ratnayake, W. M. & Chen, Z. Y. (2005) α -linolenic acid but not conjugated linolenic acid is hypocholesterolaemic in hamsters. *Br J Nutr*, 93, 433-8.

9.3. Annexe 3 : tableaux des études sur les effets des AG sur le cancer

Tableau 29. AG, poisson et cancer colorectal : études cas-témoins basées sur un questionnaire alimentaire.

Pays, sexe, année	Nombre de cas & de témoins	ORs ajust énergie	Lipides totaux	AGS	AGMI	AGPI	Acide linoléique 18:2 n-6	Acide linoléique 18:3 n-3	AGPI-LC n-3 EPA, DHA	Poisson et fruits de mer	Commentaires	Référence
France, H & F, 1979-84	399 CCR 399 témoins Hosp.	oui	0,66							0,86	Population issue de l'agglomération marseillaise (11 hôpitaux) ; cons, d'huile 0,54 p=0,002	Macquart-Moulin et al., 1986
Australie H & F, 1980-3	392 CC 323 CR 727 témoins populat°	non	CCR 1,41 (1,06-1,87)							CCR 0,58 (0,43-0,78)	poisson ↓ risque de CR chez H & F (0,53 & 0,57), ↓ risque de CC chez H, non chez F (0,48 & 0,90)	Kune et al., 1987
Belgique H & F, 1978-83	453 CC 365 CR 2851 témoins populat°	oui	CC : 0,78 CR : 0,46 p=0,007	CC : 1,24 CR : 0,92	CC : 0,79 CR : 0,63 p=0,07	CC : 0,74 CR : 0,65 P=0,01	CC : 0,50 p<0,001 CR : 0,39 p<0,001	CC : 1,20 CR : 0,95		CC : 0,94 CR : 1,09 (non ajusté sur énergie)	énergie CC 0,92 ; CR 1,49 p=0,05 ; 3 ^{ème} quartile de poisson ↑ risque de CC 1,74 et de CR 2,01 ;	Tuyns et al., 1987, 1988
Méta-analyse, 1980-92	5287 CCR 10470 témoins hosp, et populat°	oui	H : 0,90 (0,72-1,13) F : 0,98 (0,73-1,32)	H : 0,97 (0,75-1,26) F : 1,23 (0,88-1,73)	H : 0,89 (0,71-1,10) F : 0,95 (0,72-1,26)	H : 0,99 (0,83-1,19) F : 0,76 (0,61-0,94) p=0,07					13 études cas-témoins ; énergie H : 1,49 (1,16-1,90) p=0,003, F : 1,94 (1,44-2,61) p=0,0006	Howe et al., 1997
Etats-Unis, H & F, 1991-4	1993 CC 2410 témoins populat	oui	H : 0,79 (0,58-1,09) F : 1,01 (0,71-1,43)	H : 0,88 (0,64-1,22) F : 0,96 (0,67-1,37)	H : 0,89 (0,65-1,21) F : 0,94 (0,66-1,34)	H : 1,07 (0,82-1,41) F : 1,05 (0,77-1,43)	H : 1,12 (0,85-1,47) F : 1,07 (0,79-1,46)	H : 1,00 (0,76-1,31) F : 0,89 (0,66-1,22) (AG n-3)	H : 1,13 (0,87-1,49) F : 0,90 (0,67-1,21) (EPA)		énergie H : 1,74 (1,14-2,67) P <0,01, F : 1,70 (1,07-2,70) ; 20 :4 n-6 H : 1,17 (0,85-1,61), F : 0,98 (0,70-1,37) ; AG trans H : 1,2 (0,9-1,7), F : 1,5 (1,1-2,0) p=0,04	Slattery et al., 1997a et b, 2001
Pays,	Nombre	ORs	Lipides	AGS	AGMI	AGPI	Acide	Acide	AGPI-LC	Poisson	Commentaires	Référence

sexe, année	de cas & de témoins	ajus téné r-gie	totaux				linoléique 18:2 n-6	linoléique 18:3 n-3	n-3 EPA, DHA	et fruits de mer		
Hawaii, H & F, 1988-91	1192 CCR 1192 témoins Populat°	oui	H : 1,1 (0,7-1,6) F : 1,2 (0,8-1,9)	H : 1,2 (0,8 -1,8) F : 1,5 (0,9-2,4)	H : 1,4 (0,9-2,1) F : 1,4 (0,9-2,2)	H : 0,7 (0,5-1,1) F : 0,9 (0,6-1,5)	H : 0,7 (0,5-1,1) F : 1,0 (0,6-1,5) (AG n-6)	H : 0,8 (0,5-1,1) F : 1,4 (0,9-2,2) (AG n-3)		H : 1,1 (0,7-1,6) F : 1,1 (0,6-1,7)	Populat° multiethnique énergie H : 2,0 (1,3-3,0), F : 1,1 (0,7-1,8) ; margarine ↑ risque de CCR : H : 2,0 (1,3-3,0) p=0,001, F : 1,6 (1,0-2,4) p=0,02	Le Marchand et al., 1997
Italie, H & F, 1992-6	1225 CC 728 CR 4154 témoins Hosp	oui		risque pour 100kcal.j ⁻¹ : 1,12 (0,98-1,28)	risque pour 100 kcal.j ⁻¹ : 1,00 (0,91-1,10)	risque pour 100 kcal.j ⁻¹ : 0,89 (0,76-1,03)				0,72 (0,59-0,88) p=0,01	Populat° issue de 6 régions ; énergie : 1,50 (1,25-1,80) p<0,05 ; h, d'olive : 0,83 (0,70-0,99) p=0,03	Franceschi et al, 1997, 1998 1999 Braga et al, 1998
Etats-Unis H & F, 1991-4	1542 CC 1860 témoins populat°	oui								H : 1,1 (0,8-1,5) F : 0,8 (0,6-1,2)		Kampman et al, 1999
Italie, H & F, 1983-91	828 CC 498 CR 7990 témoins Hosp.	non								CC : 0,6 (0,5-0,7) p<0,05 CR : 0,5 (0,3-0,6) p<0,05		Fernandez et al., 1999
France H & F, 1985-90	106 CC 65 CR 309 témoins populat°	oui								1,5 (0,9-2,7)		Boutron-Ruault et al., 1999
Suisse, H & F, 1992-7	223 CCR 491 témoins hosp.	oui								0,90 (0,59-1,37)		Levi et al, 1999
Chine, H & F, 1996-8	102 CCR 99 témoins externes	non								H : 2,24 (0,94-5,32) F : 1,89 (0,56-6,34)		Zhang et al., 2002

Pays,	Nombre	ORs	Lipides	AGS	AGMI	AGPI	Acide	Acide	AGPI-LC	Poisson	Commentaires	Référence
-------	--------	-----	---------	-----	------	------	-------	-------	---------	---------	--------------	-----------

sexe, année	de cas & de témoins	ajust éner -gie	totaux			linoléique 18:2 n-6	linoléinique 18:3 n-3	n-3 EPA, DHA	et fruits de mer			
Singapour 1999-2000	121 CCR 222 témoins populat°	non							1,3 (0,8-2,2)		Seow et al, 2002	
Argentine, H & F, 1993-8	287 CCR 566 témoins hosp.	oui							1,04 (0,71-1,52)		Navarro et al., 2003	
Chine Shanghai H & F, 1990-3	931 CC 1552 témoins populat°	oui	H : 1,1 (0,8-1,7) F : 1,2 (0,8-1,8)	H : 1,2 (0,8-1,8) F : 1,1 (0,7-1,7)	H : 1,2 (0,8-1,7) F : 1,3 (0,8-1,9)				H : 1,7 (1,2-2,4) p<0,01 F : 1,2 (0,8-1,7)	Energie : H 1,0 (0,7-1,4) F 0,7 (0,5-1,0) p=0,04	Chiu et al, 2003	
Italie & Suisse, H & F, 1992-2001	1394 CC 886 CR 4765 témoins Hosp.	oui						CC : 0,7 (0,5-0,8) p<0,0001 CR 0,8 (0,6-1,0) p<0,001 (AGPI n-3 LC)		Aliments frits dans l'huile d'olive (OR pour 1 portion/semaine) : CC 0,89 (0,82-0,98) CR 0,97 (0,87-1,08) Aliments frits dans d'autres huiles (maïs, tournesol, arachide, soja) : OR n.s	Tavani et al., 2003 Galeone et al., 2007	
Japon, H & F,	928 CC 622 CR 46 886 témoins consultants à l'hôpital	non							CC H : 0,68 (0,47-0,99) F : 0,80 (0,52-1,24) CR H : 1,13 (0,76-1,68) F : 0,62 (0,33-1,16)	1 ^{er} quartile de consommation de poisson : < 1 fois/semaine 4 ^{ème} quartile : > 4 fois/semaine	Yang et al., 2003	
Canada H & F, 1989-93	1447 CR 3106 témoins populat°	oui	H : 1,19 (0,91-1,57) F : 0,89 (0,60-1,20)							Energie H 1,61 (1,13-2,28) F 1,50 (1,00-2,25)	Mao et al., 2003	
Pays, sexe,	Nombre de cas & de témoins	ORs ajust	Graisses totales	AGS	AGMI	AGPI	Acide linoléique	Acide linoléinique	AGPI-LC n-3	Poisson et fruits de mer	Commentaires	Référence

année	de témoins	éner- -gie				18:2 n-6	18:3 n-3	EPA, DHA	mer		
Canada H & F, 1989- 93	402 CC 668 témoins populat°	oui	0,78 (0,53-1,14)	0,97 (0,68-1,38)	0,99 (0,69-1,41) 1,04 (0,73-1,48)	1,04 (0,74-1,48)	1,08 (0,76-1,53)	0,71 (0,49-1,02) p=0,01	1,06 (0,76-1,52) (EPA) 1,34 (0,94-1,91) (DHA)	énergie 1,17 (0,80- 1,73) ; 20 :4 n-6 2,11 (1,47-3,06) p=0,001 ; AG trans 0,83 (0,58- 1,19)	Ghadirian et al., 1997 ; Nkondjock et al., 2003
France, H & F	171 CCR 309 témoins populat°	oui	1,3 (0,5-3,2)	1,4 (0,6-3,2)	1,0 (0,4-2,4)	1,4 (0,7-2,9)	1,3 (0,7-2,5)	1,2 (0,6-2,7)		Energie 2,3 (1,3-4,0) p=0,002	Senesse et al., 2004
Japon, H & F	265 CC, 242 CR, 2535 témoins	oui	CC : 0,78 (0,54-1,13) CR : 0,73 (0,49-1,09)	CC : 0,83 (0,57-1,20) CR : 0,86 (0,56-1,33)	CC : 0,92 (0,62-1,36) CR : 0,76 (0,51-1,14)	CC : 0,90 (0,61-1,31) CR : 0,76 (0,51-1,12)	CC : 0,84 (0,57-1,24) CR : 0,97 (0,65-1,45) (AGPI n-6)	CC : 0,89 (0,61-1,30) CR : 0,85 (0,57-1,27) (AGPI n-3)	CC : 1,10 (0,75-1,62) CR : 1,03 (0,70-1,51)		Wakai et al, 2006
Pays- Bas, H & F	209 CCR 418 témoins de popul ^{ation}	non							0,83 (0,57-1,20)		Siezen et al, 2006
Japon, H & F	257 CCR 771 témoins	non							0,91 (0,61-1,34)	Cons. de poisson élevée : 1 ^{er} tertile ≤ 2 fois/sem., 3 ^{eme} tertile ≥ 5 fois/sem,	Kuriki et al, 2006
Japon, H & F	782 CCR 793 témoins de populat°	oui	0,77 (0,53-1,13)	1,04 (0,71-1,51)	0,88 (0,62-1,25)		0,77 (0,54-1,10) AGPI n-6	0,74 (0,52-1,06) p=0,05 c, distal : 0,56 (0,34-0,92) p=0,02 (AGPI n-3)	0,80 (0,57-1,13) c, distal : 0,64 (0,39-1,06) p=0,05	Consommation élevée de poisson (env, 80 g.j ⁻¹ en moy,) et d'AGPI n- 3 (1 ^{er} quintile : med. 2,0 g.j ⁻¹ ; 5 ^{eme} quintile: med. 3,9 g.j ⁻¹)	Kimura et al., 2007

Pays, sexe, année	Nombre de cas & de témoins	ORs ajust énergie	Graisses totales	AGS	AGMI	AGPI	Acide linoléique 18:2 n-6	Acide linoléique 18:3 n-3	AGPI-LC n-3 EPA, DHA	Poisson et fruits de mer	Commentaires	Référence
UK, Ecosse H & F	1455 CCR 1455 témoins de populat°	oui	0,91 (0,70-1,18)	0,95 (0,73-1,24)	1,07 (0,83-1,38)	0,95 (0,75-1,21)	1,01 (0,79-1,27)	0,97 (0,76-1,24)	EPA : 0,62 (0,49-0,79) P<0,0005 DHA : 0,65 (0,51-0,83) P<0,0005	0,76 (0,60-0,96) p=0,009 p, gras : 0,66 (0,53-0,82) p<0,0005 p, blanc n,s,	45 % des cas incidents écossais sur la période de recrutement (1999-2006) ; Consommation élevée d'EPA & DHA : 1 ^{er} quartile : < 167 & 234 mg.j ⁻¹ ; 4 ^{ème} quartile : > 440 & 590 mg.j ⁻¹ , 20 :4 n-6 0,91 (0,71-1,17) ; AG trans totaux 1,05 (0,82-1,35) ; AGMI trans 1,15 (0,90-1,47),	Theodora tou et al., 2007
Canada H & F NECSS	1723 CC 1380 CR 3097 témoins de populat°	oui	CCprox : H 1,9 (1,1-3,3) F 1,4 (0,8-2,4) CCdistal : H 1,8 (1,1-2,8) F 2,4 (1,4-4,1) CR : H 1,7 (1,1-2,6) F 0,8 (0,5-1,3)							CCproximal H 0,9 (0,5-1,4) F 1,1 (0,7-1,7) CCdistal : H 0,8 (0,5-1,2) F 1,1 (0,7-1,7) CR : H 0,8 (0,6-1,2) F 1,1 (0,7-1,6)	Energie : CCprox H 1,5 (1,0-2,2), F 1,4 (1,0-2,0) ; CCdistal H 1,4 (1,0-1,9), F 1,2 (0,8-1,7) ; CR H 1,2 (0,9-1,6) p=0,05, F 1,7 (1,2-2,2) Cons. de poisson : 1,5 fois /sem en moyenne ; cons. de lipides faible : H 56 g.j ⁻¹ , F 48 g.j ⁻¹ en moyenne	Hu et al., 2007 a & b

Les valeurs données sont les odds ratios (OR) pour le tertile, le quartile ou le quintile le plus élevé de consommation par rapport au plus bas, avec leur intervalle de confiance 95%, sauf indication contraire ; on indique la probabilité du test de tendance lorsqu'elle est inférieure ou égale à 0,10, Les valeurs d'OR indiquées en gras sont significativement différentes de 1, *Abréviations* : H : hommes ; F : femmes ; AGS : acides gras saturés ; AGMI : acides gras monoinsaturés ; AGPI : acides gras polyinsaturés ; EPA : acide eicosapentaénoïque ; DHA : acide docosahexaénoïque ; CC : cancer du côlon ; CR : cancer du rectum ; CCR : cancer colorectal,

Tableau 30. AG, poisson et cancer colorectal : études de cohortes basées sur un questionnaire alimentaire.

Cohorte	Pays, sexe, année	Effectif cas/total	Durée suivie (ans)	Ajust. énergie	Lipides totaux	AGS	AGMI	AGPI	Acide linoléique 18:2 n-6	Acide linoléique 18:3 n-3	AGPI-LC n-3 EPA, DHA	Poisson et fruits de mer	Commentaires	Référence
Japan-Hawaii Cancer Study	Hawaii, E-U, H 1965-83	106 CC / 59 CR / 7074	15	oui	CC : OR<1 p<0,05	CC : 0,44 (0,23-0,83) p=0,02 CR : 2,30 (0,94-5,64)								Stemmermann et al., 1984
Nurses' Health Study	E-U, F 1980-6	150 CC / 88 751	6	oui	2,00 (1,10-3,63) p=0,05	1,39 (0,83-2,33) p=0,05	1,72 (1,01-2,93) p=0,04		0,93 (0,55-1,58)			1,06 (0,36-3,12)	énergie 0,94 ; lipides animaux 1,89 p=0,01 ; lipides végétaux 0,92	Willett et al., 1990
Health Professional Follow-Up Study	E-U, H 1986-92	205 CC / 47 949	6	oui	1,19 (0,74-1,90)	0,88 (0,56-1,37)	1,07 (0,68-1,69)		0,79 (0,51-1,22)			1,06 (0,70-1,60)	énergie 0,94 ; lipides animaux 0,87 ; lipides végétaux 0,76	Giovannucci et al., 1994
Iowa Women's Health Study Cohort	E-U, F 1986-90	212 CC / 35 215	4	oui	0,86 (0,54-1,33)	1,21 (0,78-1,89)	0,85 (0,54-1,35)	0,74 (0,49-1,12)		AGPI n-3 : 0,70 (0,45-1,09)		0,76 (0,49-1,19)	énergie 0,60 p=0,05 ; lipides animaux 1,00 ; lipides végétaux 0,94	Bostick et al., 1994
Netherlands Cohort Study	Pays-Bas, H & F, 1986-9	215 CC / 120 852	3	oui	1,07 (0,70-1,64)	1,07 (0,69-1,66)	1,00 (0,63-1,57)	1,38 (0,88-2,16)				0,81 (0,56-1,17)	énergie 0,74 (0,47-1,18)	Goldbohm et al., 1994
Honolulu Heart Program	Hawaii, E-U, H 1965-95	330 CC / 123 CR / 7945	27	non	CC : 0,67 (0,50-0,91) p<0,02 CR : 1,07 (0,61-1,86)		CC : 0,73 (0,53-1,00) p<0,02 CR : 1,47 (0,88-2,47)						Sujets de souche japonaise ; lipides totaux : % de l'énergie	Chyou et al., 1996
Norwegian National Health Screening Service Study	Norvège, H & F 1977-91	143 CC / 50 535	11	oui	H : 1,16 (0,62-2,15) F : 0,47 (0,22-4,64)	H : 1,34 (0,72-2,49) F : 0,67 (0,32-1,41)	H : 0,92 (0,47-1,78) F : 0,74 (0,33-1,68)					H : 0,46 (0,19-1,11) F : 0,81 (0,30-1,94)	énergie H : 1,13 (0,58-2,22) ; F : 1,49 (0,70-3,19)	Gaard et al., 1996

Cohorte	Pays, sexe, année	Effectif cas/total	Durée suivi (ans)	Ajust. énergie	Lipides totaux	AGS	AGMI	AGPI	Acide linoléique 18:2 n-6	Acide linoléique 18:3 n-3	AGPI-LC n-3 EPA, DHA	Poisson et fruits de mer	Commentaires	Référence
New York University Women's Health Study	E-U, F 1985-94	100 CCR /14 727	7	oui	1,05 (0,60-1,84)	1,05 (0,59-1,88)					graisse de poisson : 0,63 (0,35-1,12) p=0,06	0,49 (0,27-0,89) p=0,007		Kato et al., 1997
ATBC Cancer Prevention Study	Finlande H, 1985-95	185 CCR /27 111 fumeur	8	oui	0,9 (0,6-1,3)	0,9 (0,6-1,4)	1,2 (0,8-1,8)	1,4 (0,9-2,1)	1,3 (0,8-2,0)	1,4 (0,9-2,1)	AGPI n-3 du poisson 1,2 (0,8-1,9)	0,9 (0,6-1,4)	énergie 1,7 p=0,05 ; AG trans 1,1 (0,7-1,6)	Pietinen et al., 1999
Finnish Social Insurance Study	Finlande, H & F, 1967-90	73 CCR /9 985	24	oui								1,11 (0,55-2,28)	poisson fumé 2,58 (1,21-5,51)	Knecht et al., 1999
Finnish Social Insurance Study	Finlande H & F 1966-99	109 CCR /9 959	30	oui	1,47 (0,52-4,20)	1,47 (0,56-3,83)	2,37 (0,86-6,51)	1,13 (0,56-2,26)					énergie 0,78 (0,42-1,44)	Järvinen et al., 2001
Swedish Mammography Cohort	Suède, F 1987-98	291 CC 159 CR /61 463	12	oui	pas d'association	pas d'association	pas d'association	pas d'association	1,06 (0,78-1,45)	0,99 (0,75-1,32)	EPA : 0,96 (0,72-1,28) DHA : 0,90 (0,67-1,20)			Terry et al., 2001
Physicians' Health Study	E-U, H, 1982-95	193 CCR /14 916	13	non								0,92 (0,56-1,51)		Ma et al., 2001
Monitoring Project on Cardiovascular Risk Factors	Pays-Bas, H & F, 1987-91	102 CCR 537 témoin	11	oui								H : 1,2 (0,6-2,4) F : 0,5 (0,2-1,0)		Tiemersma et al., 2002
BCDDP	E-U, F, 1987-98	487 CCR /45 496	8-12	oui	1,14 (0,86-1,53)	1,02 (0,77-1,34)	1,07 (0,82-1,41)							Flood et al., 2003
Oxford Vegetarian Study	GB, H & F	95 CCR /10998	17	non								1,17 (0,71-1,92)	42 % de végétariens	SanJoquin et al., 2004

Cohorte	Pays, sexe, année	Effectif cas/total	Durée suivi (ans)	Ajust. énergie	Lipides totaux	AGS	AGMI	AGPI	Acide linoléique 18:2 n-6	Acide linoléique 18:3 n-3	AGPI-LC n-3 EPA, DHA	Poisson et fruits de mer	Commentaires	Référence
Melbourne Collaborative Cohort Study	Australie, 1990-94	452 / 37 CCR 112	8-12	oui								0,9 (0,7-1,2)		English et al., 2004
Women's Health Study	E-U, F, 1993-2003	202 / 37 CCR 547	8,7	oui	1,00 (0,63-1,58)	0,92 (0,61-1,41)	1,09 (0,68-1,73)		1,42 (0,87-2,32)	AGPI n-3 1,11 (0,73-1,69)	EPA : 0,79 (0,51-1,24) DHA : 1,09 (0,71-1,66)	1,23 (0,77-1,91)	AG trans 1,30 (0,89-2,05)	Lin et al., 2004
Singapore Chinese Health Study	Singapour, 1993-2002	310 / 1177 CCR	4-9	oui				AGPI n-6 CCR : 1,04 (0,63-1,70) CC : 1,04 (0,56-1,92) CR : 0,99 (0,49-1,99)					Génotype GC/CC (vs, GG) de la COX-2 : CC : 2,38 (1,23-4,59) chez les gros consommateurs, d'AGPI n-6	Koh et al., 2004
JPHC study	Japon, 1990-99	705 / 88 CCR 658	6-10	oui							EPA & DHA : pas d'association	H CC 1,07 (0,72-1,58) H CR 1,31 (0,78-2,22) F CC 1,05 (0,61-1,82) F CR 0,69 (0,35-1,36)	Cons, de poisson élevée : 1 ^{er} quartile ≤ 1 fois/sem., 4 ^{ème} quartile = 1 fois/jour	Kobayashi et al., 2004
JACC study	Japon, 1988-99	457 morts par CCR / 45 181	10	non								H, CC 1,04 (0,65-1,66) H, CR 0,95 (0,60-1,51) F, CC 0,97 (0,62-1,50) F, CR 0,90 (0,44-1,84)	Cons, de poisson élevée : 1 ^{er} tertile ≤ 2 fois/sem., 3 ^{ème} tertile = 1 fois/jour	Kojima et al., 2004
Etude EPIC	Europe (10 pays) 1992-2002	1329 / 478 CCR 040	4,8	oui								0,69 (0,54-0,88) p < 0,001	> 80 g.j ⁻¹ vs < 10 g.j ⁻¹ ; OR pour 100 g.j ⁻¹ : 0,70 (0,57-0,87) ; 0,46 (0,27-0,77)	Norat et al., 2005

Cohorte	Pays, sexe, année	Effectif cas/ total	Durée suivi (ans)	Ajust. énergie	Lipides totaux	AGS	AGMI	AGPI	Acide linoléique 18:2 n-6	Acide linoléique 18:3 n-3	AGPI-Lc n-3 EPA, DHA	Poisson et fruits de mer	Commentaires	Référence
Netherlands Cohort Study	Pays-Bas 1986-94	434 CC / 154 CR / 2948	5-8	oui								CC 1,03 (0,76-1,40) CR 0,94 (0,59-1,52)		Lüchtenborg et al., 2005
Swedish Mammography Cohort	Suède, F 1987-97	619 CCR / 61 433	13,9	oui								Pas d'association		Larsson et al., 2005 a
Swedish Mammography Cohort	Suède, F 1987-97	798 CCR / 60 708	14,8	oui									18:2 conjugué : CCR 0,71 (0,55-0,91) p=0,004 ; CR distal 0,53 (0,31-0,92) p=0,01	Larsson et al., 2005 b
Cohorte japonaise	Japon, 1992-2000	213 CC / 30221	7	oui	H : 1,36 (0,83-2,24) F : 0,77 (0,47-1,27)	H : 1,04 (0,65-1,66) F : 0,85 (0,53-1,36)	H : 1,25 (0,78-1,99) F : 0,87 (0,53-1,44)	H : 1,65 (1,00-2,74) F : 0,77 (0,44-1,18)			H : 1,24 (0,80-1,95) F : 0,89 (0,56-1,44)		Energie H 1,00 F 0,77	Oba et al., 2006
NOWAC study	Norvège, F, 1996-2004	254 CCR / 68517	5-8	oui								1,28 (0,90-1,81)	p. gras 1,22 (0,88-1,71) ; p. maigre 1,23 (0,88-1,71) p, poché 1,46 (1,04-2,06). Forte cons, de poisson : 1 ^{er} tertile 46 g.j ⁻¹ , 3 ^e tertile 167g.j ⁻¹	Engeset et al., 2007
Netherlands Cohort Study	Pays-Bas 1986-94	401 CC / 130 CR / 12085 / 2	7,3	oui	CC 0,96 (0,72-1,28) CR 0,87 (0,55-1,36)	CC 0,94 (0,69-1,27) CR 0,74 (0,46-1,18)	CC 0,99 (0,73-1,34) CR 0,88 (0,56-1,37)	CC 1,21 (0,89-1,63) CR 0,82 (0,53-1,29)	CC 1,30 (0,96-1,77) CR 1,03 (0,65-1,62)	CC 1,01 (0,76-1,36) CR 0,92 (0,58-1,44)			Porteurs de mutation KRAS: 18:2 n-6 6,02 (2,09-17,4)	Weijnenberg et al., 2007
Méta-analyse		Incidence CCR mortalité CCR										0,88 (0,78-1,00) 1,02 (0,55-1,29) (0,90-1,16)	CC 0,87 (0,74-1,02) ; CR 0,84 (0,55-1,29)	Geelen et al., 2007

Cohorte	Pays, sexe, année	Effectif cas/total	Durée suivi (ans)	Ajust. éner-gie	Lipides totaux	AGS	AGMI	AGPI	Acide linoléique 18:2 n-6	Acide linoléique 18:3 n-3	AGPI-Lc n-3 EPA, DHA	Poisson et fruits de mer	Commentaires	Référence
Physicians' Health Study	E-U, H, 1982-2006	500 CCR /22071	22	non							0,76 (0,59-0,98) p=0,02	0,63 (0,42-0,95) p=0,02 CC 0,62 (0,38-1,00) p=0,04 CR 0,65 (0,30-1,41)	Poisson : ≥ 5 fois/sem. vs < 1 fois/sem. ; effet non du à une ↓ de la cons, de viande	Hall et al., 2008.
Iowa Women's Health Study	E-U, F, 1986-2004	1229 CCR /35216	18	oui									AG trans totaux 1,06 (0,88-1,28) ; 18:1 trans 1,05 (0,87-1,26) ; 18:2 trans 1,02 (0,85-1,23)	Limburg et al., 2008
Singapore Chinese Health Study	Singapour, 1993-2005	961 CCR/ localisé 386 avancé 527	10	oui	H : 0,90 (0,59-1,38) F : 1,86 (1,18-2,92) P=0,01 H : 0,70 (0,49-1,00) F : 0,88 (0,60-1,30)	H : 0,85 (0,56-1,30) F : 1,69 (1,08-2,63) P=0,01 H : 0,76 (0,54-1,07) F : 0,88 (0,61-1,28)	H : 1,07 (0,72-1,60) F : 1,72 (1,09-2,70) P=0,05 H : 0,78 (0,55-1,11) F : 1,07 (0,74-1,54)	H & F : 0,94 (0,70-1,26) H & F : 0,91 (0,71-1,17)	AGPI n-6 H & F : 0,92 (0,68-1,23) H & F : 0,90 (0,70-1,16)	AGPI n-3 H & F : 0,97 (0,71-1,32) H & F : 1,07 (0,84-1,36)	AGPI n-3 « marins » H & F : 1,02 (0,76-1,37) H & F : 1,33 (1,05-1,70) p=0,01	-	L'association avec les AGPI n-3 marins existe pour les durées de suivi < 5 ans OR 1,49 (1,00-2,21) p=0,04, pas pour les suivis plus longs	Butler et al., 2009
Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort	USA, 1999-2005	869 CCR/ 99 080	6	oui	-	-	-	-	AGPI n-6 H : 0,81 (0,61-1,07) P=0,07 F : 1,17 (0,88-1,55)	H : 0,86 (0,66-1,13) P=0,09 F : 1,38 (1,02-1,85)	H : 1,00 (0,75-1,33) F : 0,96 (0,72-1,30)	-		Daniel et al., 2009

Les valeurs données sont les risques relatifs (RR) pour le quartile ou le quintile le plus élevé par rapport au plus bas, avec leur intervalle de confiance à 95%, sauf indication contraire, On indique la probabilité du test de tendance lorsqu'elle est inférieure ou égale à 0,10, Les valeurs de RR indiquées en gras sont significativement différentes de 1. *Abréviations* : H : hommes ; F : femmes ; AG : acides gras ; AGS : acides gras saturés ; AGMI : acides gras monoinsaturés ; AGPI : acides gras polyinsaturés ; EPA : acide eicosapentaénoïque ; DHA : acide docosahexaénoïque ; CCR : cancer colorectal ; CC : cancer du côlon ; CR : cancer du rectum ; RR : risque relatif,

Tableau 31. AG sanguins et cancer colorectal : études cas-témoins et cas-témoins nichées dans des cohortes.

Pays, année	Nombre de cas et de témoins	Marqueur	Durée de suivi (ans)	AGS	AGMI	Acide linoléique 18:2 n-6	AA 20:4 n-6	Acide α -linoléique 18:3 n-3	EPA 20:5 n-3	DHA 22:6 n-3	Commentaires	Référence
Japan Collaborative Cohort Study, Japon, 1982-90	169 CCR/481 témoins dans la cohorte	sérum	7,1	H : 1,71 (0,66-4,47) F : 0,59 (0,23-1,52)	H : 2,05 (0,86-4,89) p=0,06 F : 0,83 (0,36-1,92)	H : 0,57 (0,24-1,38) F : 1,88 (0,78-4,52)	H : 1,16 (0,49-2,75) F : 0,65 (0,30-1,44)	H : 0,39 (0,16-0,91) p=0,06 F : 2,19 (0,87-5,47)	H : 0,44 (0,18-1,08) F : 0,83 (0,39-1,80)	H : 0,23 (0,07-0,76) p=0,07 F : 0,80 (0,33-1,93)	étude cas-témoin incluse dans une cohorte ; 22: 5 n-3 (DPA) H 0,30 (0,11-0,80) p<0,05, F 0,64 (0,30-1,39) ; valeurs élevées d'EPA et DHA	Kojima et al., 2005
Etude japonaise, 2002-2004	74 CCR/221 témoins consultant à l'hôpital	érythrocytes	-	8,20 (2,86-23,5) p<0,0001	1,93 (0,88-4,23) 18:1 n-9 : 1,01 (0,51-1,99)	0,59 (0,28-1,23)	0,42 (0,18-0,95) p<0,05	1,18 (0,63-2,21)	0,69 (0,32-1,50)	0,36 (0,14-0,93) p<0,05	16:0 6,46 (2,41-17,3) p<0,0005; 16:1n-7 5,99 (2,0-18,0) p<0,01; 18:3 n-6 2,54 (1,15-5,61) p<0,05 ; valeurs élevées de DHA	Kuriki et al., 2006
Physicians' Health Study, USA, 1982-95	178 CCR/282 témoins dans la cohorte	sang total	< 13			0,86 (0,49-1,54)	0,89 (0,50-1,57)	1,08 (0,61-1,91)	0,60 (0,29-1,23)	0,69 (0,39-1,23)	H ne prenant pas d'aspirine : AGPI n-3 LC : 0,30 (0,13-0,71) p=0,006 ; pas d'effet chez H prenant de l'aspirine 1,09 (0,48-2,50), p interaction 0,04	Hall et al., 2007

Les valeurs données sont les odds ratios (OR) pour le tertile, le quartile ou le quintile le plus élevé de consommation par rapport au plus bas, avec leur intervalle de confiance à 95%, sauf indication contraire ; on indique la probabilité du test de tendance lorsqu'elle est inférieure ou égale à 0,10. Les valeurs d'OR indiquées en gras sont significativement différentes de 1. *Abréviations* : H : hommes ; F : femmes ; AA : acide arachidonique ; AG : acides gras ; AGS : acides gras saturés ; AGMI : acides gras monoinsaturés ; AGPI n-3 LC : acides gras polyinsaturés n-3 à longue chaîne ; EPA : acide eicosapentaénoïque ; DHA : acide docosahexaénoïque ; CCR : cancer colorectal.

Tableau 32. AG, poisson et cancer de la prostate : études cas-témoins basées sur un questionnaire alimentaire.

Pays, année	Nombre de cas & témoins	ORs ajustés énergie	Lipides totaux	AGS	AGMI	AGPI	Acide linoléique 18:2 n-6	Acide linoléique 18:3 n-3	AGPI-LC n-3 EPA, DHA	Poisson et fruits de mer	Commentaires	Référence
Japon, <1981	100 cas/100 témoins	non								0,43 p<0,05	2 catégories : régulièrement vs, rarement ou jamais	Mishina et al., 1985
Italie, 1986-90	271 cas/685 témoins	non								0,79 (0,53-1,17)		Talamini et al., 1992
Canada, 1990-92	207 cas/207 témoins Populat°	oui	0,73 (0,42-1,30)	0,58 (0,33-1,01) p=0,01	0,78 (0,44-1,37)	1,17 (0,66-2,08)					énergie 1,74 (0,97-3,12) p=0,02	Rohan et al., 1995
Suède, 1989-94	526 dont 296 avancé 536 témoins populat°	oui	1,08 (0,77-1,52) avancé 1,15 (0,77-1,72)	1,14 (0,81-1,60) avancé 1,21 (0,80-1,81)	1,13 (0,80-1,60) avancé 1,15 (0,77-1,73)	0,98 (0,70-1,38) avancé 0,96 (0,65-1,43)	1,19 (0,84-1,68) avancé 1,19 (0,79-1,77)	0,93 (0,65-1,32) avancé 0,82 (0,54-1,23)			énergie 1,39 (0,98-1,98) p=0,05 c, avancé : énergie 1,70 (1,10-2,61) p=0,02	Andersson et al., 1996
Canada, 1989-93	232 cas/231 témoins	oui	0,83 (0,46-1,51)	0,69 (0,40-1,18)	0,80 (0,47-1,38)	1,46 (0,74-2,87)					énergie 1,01 (0,59-1,72)	Ghadirian et al., 1996
Angleterre 1989-92	328 cas/328 témoins	oui	1,02 (0,69-1,49)	1,19 (0,80-1,78)	1,02 (0,68-1,53)	0,89 (0,61-1,32)				p. gras : 0,72 (0,44-1,18)	énergie 0,95 (0,65-1,38)	Key et al., 1997
Canada, 1990-93	215 cas précliniques 593 témoins	oui	1,02 (0,57-1,85)	0,79 (0,43-1,46)	0,96 (0,54-1,73)	1,10 (0,60-1,99)	1,57 (0,85-2,93)	0,98 (0,54-1,78)			sujets : opérés HBP ou ayant subi un screening ; énergie 2,67 (1,40-5,11) p=0,004	Meyer et al., 1997
Canada, 1990-92	142 cas/242 témoins	oui	1,59 (0,87-2,91)	2,15 (1,14-4,04)	1,30 (0,70-2,41)	0,68 (0,37-1,22)	0,66 (0,36-1,20)	1,04 (0,58-1,89)			énergie 0,84 (0,46-1,54)	Bairati et al., 1998
Chine, 1989-92	133 cas/265 témoins population	oui	3,64 (1,84-7,16) p=0,003	2,92 (1,50-5,72) p=0,025							Populat° à bas risque ; AG insaturés 3,29 (1,70-6,34) p=0,007	Lee et al., 1998
Pays, année	Nombre de cas & témoins	ORs ajustés énergie	Lipides totaux	AGS	AGMI	AGPI	Acide linoléique 18:2 n-6	Acide linoléique 18:3 n-3	AGPI-LC n-3 EPA, DHA	Poisson et fruits de mer	Commentaires	Référence

Etats-Unis, 1986-89	932 dont 293 avancé 1201 témoins	non	1,4 p=0,003 1,9 p=0,004 (noirs) 1,1 (blancs)								énergie 1,5 p=0,002, 1,8 (noirs) p=0,004, 1,3 (blancs) ; effets plus marqués sur les cancers avancés	Hayes et al., 1999
Grèce, 1982-5	320 cas 246 témoins Hosp.	oui		1,13 (0,85-1,50)	1,05 (0,75-1,48)	1,79 (1,13-2,84) p=0,01					huiles de graines ↑ risque de cancer, pas l'huile d'olive	Tzonou et al., 1999
Italie, 1983-96	127 cas 3293 témoins Hosp.	non								0,7 (0,4-1,1)		Fernandez et al., 1999
Uruguay, 1994-97	175 cas 233 témoins Hosp.	oui	1,8 (0,9-3,4) p=0,04	0,9 (0,5-1,7)						0,9 (0,5-1,8)	énergie 1,9 (1,0-3,4) p=0,03	Deneo-Pellegrini et al., 1999
Uruguay, 1994-98	217 cas 431 témoins Hosp.	oui	1,33 (0,75-2,34)	1,44 (0,82-2,52)	1,38 (0,80-2,38)		0,71 (0,42-1,20) p=0,07	1,91 (1,12-3,25) p=0,009			18:3 n-3 animal 1,65 , végétal 1,59 ; après ajust. sur les autres AG et sur les fruits et légumes 18:3 total 3,91 (1,50-10,1)	De Stefani et al., 2000
Espagne, 1994-98	217 cas 434 témoins (hôpital + populat°)	oui	1,2 (0,9-1,6)	1,0 (0,7-1,4)	1,3 (0,9-1,9)	0,9 (0,6-1,2)	1,0 (0,7-1,4) (AGPI n-6)	2,5 (1,8-3,4) p=0,001			énergie 1,2 (0,9-1,7) ; lipides anim. 2,1 (1,3-3,2) ; 18 : 3 après ajust. sur autres AG, lipides anim. et cholestérol : 3,1 (1,2-4,7)	Ramon et al., 2000
Nouvelle Zélande 1996-97	317 cas 480 témoins Populat°	oui			Pas d'association						huile riche en AGMI (colza, olive, arachide) 0,5 (0,3-0,9) p=0,005	Norrish et al., 2000
Pays, année	Nombre de cas & témoins	ORs ajustés énergie	Lipides totaux	AGS	AGMI	AGPI	Acide linoléique 18:2 n-6	Acide linoléique 18:3 n-3	AGPI-LC n-3 EPA, DHA	Poisson et fruits de mer	Commentaires	Référence

Etats-Unis, 1993-96	605 cas dont 162 avancés 592 témoins Populat°	oui	local : 1,08 (0,67-1,72) avancé 2,01 (1,03-3,92) p=0,07	local : 0,09 (0,69-1,72) avancé 1,82 (0,93-3,56) p=0,06	local : 1,04 (0,65-1,69) avancé 2,00 (1,03-3,87) p=0,06	local : 0,91 (0,58-1,43) avancé 1,17 (0,64-2,12)			local : 1,05 (0,68-1,63) avancé 0,84 (0,44-1,58)		énergie : local : 2,15 (1,35-3,43) p=0,02 ; avancé : 1,96 (1,08-3,56) p=0,03,	Kristal et al., 2002
Australie, 1994-97	858 cas 905 témoins populat°	oui	1,0 (0,8-1,4)	1,0 (0,7-1,4)	0,8 (0,6-1,1)	1,0 (0,7-1,3)	1,0 (0,7-1,3)	0,8 (0,6-1,0)	EPA : 0,9 (0,6-1,2)		18 : 1 trans 0,9 (0,6-1,2) 20 : 4 n-6 1,0 (0,7-1,4) DHA : 1,0 (0,7-1,4)	Hodge et al., 2004
Japon, 1996-2002	140 cas 140 témoins hosp.	oui								0,45 (0,20-1,02) p=0,04	Energie 1,44 (0,69-3,02)	Sonoda et al., 2004
Taiwan, 1996-98	237 cas 481 patients hosp.	non								1,12 (0,80-1,56)	Poisson chez h, avec BMI > 25 : 2,45 (1,14-5,24) ;	Chen et al., 2005
Italie, 1991-2002	1294 cas 1451 témoins hosp.	oui	1,0 (0,8-1,3)	0,9 (0,7-1,2)	1,3 (1,0-1,6)	0,8 (0,6-1,0) p=0,01	0,8 (0,6-1,0) p=0,02	0,7 (0,6-0,9) p=0,003			Dans un modèle multiajusté : AGMI 1,11 (1,03-1,20) AGPI 0,84 (0,72-0,98)	Bidoli et al., 2005
Suède, 2001-02	1378 cas 782 témoins populat°	oui					1,36 (1,01-1,84) p=0,03 (AGPI n-6)	1,35 (0,99-1,84) p=0,03	0,70 (0,51-0,97) p=0,05	0,36 (0,18-0,72) p<0,01 (poisson gras)	poisson maigre 1,45 (1,12-1,88) p<0,01 ; coquillages 1,81 (1,28-2,56) p<0,01	Hedelin et al., 2006
Etats-Unis, 2001-04	408 cas avancés 408 témoins consult, hosp,	oui			1,49 (0,79-2,84) (18:1)		1,24 (0,67-2,30)				Energie 1,86 (1,26-2,74) p<0,001 ; AG trans 2,77 (1,60-4,79) p<0,001 ; 18:1 trans 2,95 (1,71-5,09) p<0,001; 16 :1 trans 2,05 (1,23-3,42) p<0,01; 18:2 trans 2,84 (1,57-5,14) p<0,001 ;	Liu et al., 2007
Pays, année	Nombre de cas & témoins	ORs ajustés énergie	Lipides totaux	AGS	AGMI	AGPI	Acide linoléique 18:2 n-6	Acide linoléique 18:3 n-3	AGPI-LC n-3 EPA, DHA	Poisson et fruits de mer	Commentaires	Référence

Canada, étude NCESS, 1994-97	1534 cas 1607 témoins de population	non	Poisson frais et en boîte	Lip, de poisson (0,87-1,31) poisson fumé 0,79 (0,61-1,02)	Mina et al., 2008
Canada, 2003-06	386 cas 286 témoins	non	1,10 lipides de poisson fumé 0,54 (0,32-0,89) p<0,02	0,78 (0,66-0,92) Pas d'association avec le cancer high-grade ; poisson : 4 fois vs, ≤ 1fois /semaine	Amin et al, 2008

Les valeurs données sont les odds ratios (OR) pour le tertile, le quartile ou le quintile le plus élevé de consommation par rapport au plus bas, avec leur intervalle de confiance à 95%, sauf indication contraire ; on indique la probabilité du test de tendance lorsqu'elle est inférieure ou égale à 0,10, Les valeurs d'OR indiquées en gras sont significativement différentes de 1. *Abréviations* : H : hommes ; F : femmes ; AG : acides gras ; AGS : acides gras saturés ; AGMI : acides gras monoinsaturés ; AGPI : acides gras polyinsaturés ; EPA : acide eicosapentaénoïque ; DHA : acide docosahexaénoïque ; HBP : hypertrophie bénigne de la prostate,

Tableau 33. AG, poisson et cancer de la prostate : études de cohortes basées sur un questionnaire alimentaire.

Cohorte, période	Effectif cas/ total	Durée suivie (ans)	ajusté énergie	Lipides totaux	AGS	AGMI	AGPI	Acide linoléique 18:2 n-6	Acide linoléique 18:3 n-3	AGPI n-3 à longue chaîne	Poisson & fruits de mer	Commentaires	Référence
Etude à Hawaïi, USA, 1965-86	174 / 7999	17,5	non	0,87 (0,58-1,35)	1,00 (0,68-1,45)	1,09 (0,75-1,65)					1,22 (0,74-2,01)	population de souche japonaise ; énergie 1.22.	Severson et al, 1989
7 th Day Adventists, USA, 1974-82	180 / 14000	6	non								1,47 (0,84-2,60) p=0,03		Mills et al., 1989
Health Professional's Follow-Up Study, Etats-Unis, 1986-90	279/ 47855 126 avancé	3,5	oui	1,32 (0,91-1,92) 1,68 (0,97-2,90)	0,84 (0,48-1,47) 0,95 (0,41-2,21)	1,86 (0,99-3,51) 1,58 (0,62-4,00)		0,88 (0,55-1,43) 0,64 0,32-1,32)	1,25 (0,82-1,92) 3,43 (1,67-7,04) p=0,002	0,90 (0,51-1,61)		cas : sauf stade A1 ; cas : C, D et mortels ; gr. de viande rouge 2,64 p=0,02	Giovannucci et al., 1993
Etude norvégienne 1977-92	72/ 25708	12,4	oui	1,3 (0,6-2,8)	0,7 (0,3-1,5)	1,4 (0,6-3,0)	1,4 (0,6-3,0)					pas d'effet de suppl. d'huile de foie de morue	Veierod et al., 1997
Netherlands Cohort Study, Pays-Bas 1986-93	642 /58279 avancé 213 (RR/10g)	6,3	oui	1,10 (0,80-1,52) 1,00 (0,90-1,11)	1,19 (0,80-1,76) 1,02 (0,80-1,31)	1,32 (0,82-2,12) 1,23 (0,74-2,03)	0,78 (0,56-1,10) 0,98 (0,80-1,19)	0,78 (0,56-1,09) 0,98 (0,80-1,19)	0,76 (0,66-1,04) 1,12 (0,08-16,2)	EPA 1,00 (0,73-1,35) 1,11 (0,84-1,45)	1,03 (0,80-1,34) 1,08 (0,87-1,33)	énergie 0,99 ; AG trans 0,99 ; ac. oléique 1,38 ; DHA 1,03. c. avancé : tout est NS.	Schuurman et al, 1999 a, b
Etude suédoise 1967-97	466 /6272 fatal 340	21,4	non								0,43 (0,30-0,70) p=0,05 0,27 (0,18-0,51) p=0,01		Terry et al., 2001
Health Professional's Follow-Up Study, Etats-Unis, 1986-98	2482/ 47883 617 métastat. 278	12	oui								0,93 (0,80-1,08) 0,83 (0,61-1,13) 0,56 (0,37-0,86)	Stade T1a exclus ; pas d'effet des fruits de mer ni suppléments h. de poisson.	Augustsson et al., 2003

Cohorte, période	Effectif cas/ total	Durée suivie (ans)	ajusté énergie	Lipides totaux	AGS	AGMI	AGPI	Acide linoléique 18:2 n-6	Acide linoléique 18:3 n-3	AGPI n-3 à longue chaîne	Poisson & fruits de mer	Commentaires	Référence
Etude ATBC, Finlande, 1985-94	198 cas / 198 témoins appariés	< 8	oui					0,92 (0,54-1,59)	1,13 0,64-2,13	EPA 1,22 (0,68-2,20) DHA 1,31 (0,74-2,32)			Männistö et al., 2003
Health Professional's Follow-Up Study, Etats-Unis, 1986-98	2965/47866 avancé 448	14	oui					1,06 (0,89-1,26)	1,09 (0,93-1,26)	0,89 (0,77-1,04) p=0,04		Stade T1a exclus ; c. avancé : 18:3 animal 1,53 p=0,06, 18:3 végétal 2,02 p<0,001	Leitzmann et al., 2004
Life Time Study Cohort, Japon, 1963-96	196 / 18115	16,9	non								1,54 (1,03-2,31) p=0,03		Allen et al., 2004
Health Professional's Follow-Up Study, Etats-Unis, 1986-98	392 prog. / 1202 cas	10	oui								0,73 (0,52-1,02)	RR poisson ajusté sur régime 0,52 p=0,0006	Chan et al. 2006
PLCO Cancer Screening Trial, USA, 1993-2001	1898 / 29592 avancé 285	5,1	oui						0,94 (0,81-1,09) 0,83 (0,58-1,19)			Populat° soumise annuellement au PSA ; Pas d'effet du 18:3 de #sources	Koralek et al., 2006
CLUE II Study, USA 1989-2004	199/5620 avancé 54	15	oui								0,86 (0,44-1,67) 0,92 (0,27-3,21)	Poisson : ≥ 5 fois/sem, vs, ≤1 fois/sem,	Rohrmann et al., 2007
Health Professional's Follow-Up Study, Etats-Unis, 1986-2001	3544 / 47750 localisé av. & fatal 523 fatal 312	15	oui						1,12 (0,98-1,29) 1,57 (1,19-2,07) 1,53 (1,07-2020)			Cancer avancé : Energie : tous cas 1,00 (1,01-1,25) ; c. avancé 1,68 (1,20-2,36) ; c. fatal 1,70 (1,10-2,63) ; pas d'effet du screening PSA	Giovanucci et al., 2007

Cohorte, période	Effectif cas/ total	Durée suivi (ans)	ajustnt éner-gie	Lipides totaux	AGS	AGMI	AGPI	Acide linoléique 18:2 n-6	Acide linoléique 18:3 n-3	AGPI n-3 à longue chaîne	Poisson & fruits de mer	Commentaires	Référence
Multiethnic Cohort Study, USA, 1993-2001 (Hawaii & Los Angeles, noirs, japonais, latinos et blancs)	4404/82483 avancé 1278	8	oui	0,99 (0,89-1,09) 0,90 (0,75-1,09)	0,94 (0,85-1,04) 0,87 (0,71-1,06)	1,01 (0,91-1,12) 1,03 (0,85-1,25)	1,01 (0,91-1,11) 1,03 (0,84-1,23)	1,03 (0,93-1,14) 1,04 (0,86-1,27) AGPI n-6	0,92 (0,84-1,02) 0,89 (0,74-1,06) blancs : 0,79 (0,64-0,99) p=0,06 latinos : 0,83 (0,67-1,01) p=0,03	1,01 (0,91-1,13) 1,05 (0,86-1,28) EPA	1,04 (0,93-1,15) 1,01 (0,82-1,23)	DHA : ns. Cons de poisson et d'EPA/DHA basses : moy 17g. 20 mg et 40 mg.j ⁻¹ . Pas d'association avec les viandes. 18:3 n-3 : effet protecteur chez les blancs et les latinos	Park et al., 2007
CARET Study, USA, 1989-2005	811 / 11 230 Cas avec ant fam.	15	oui	1,19 (0,84-1,67) 1,44 (0,56-3,74)	0,98 (0,71-1,35)	1,05 (0,75-1,45)	1,17 (0,88-1,32) 2,47 (0,96-6,37), p=0,07	1,19 (0,90-1,58) AGPI n-6 2,61 (1,01-6,72) p=0,06				AG trans : 1,51 (0,48-4,69)	Neuhouser et al., 2007
Malmö Diet & Cancer Cohort	817 / 10564 avancé 281	11	oui	0,99 (0,79-1,24) 1,11 (0,75-1,66)	0,98 (0,79-1,22) 1,08 (0,74-1,57)	1,01 (0,80-1,29) 1,22 (0,80-1,84)	1,05 (0,84-1,30) 1,04 (0,72-1,50)	0,98 (0,79-1,22) 0,95 (0,67-1,36)	0,92 (0,73-1,15) 0,93 (0,64-1,36)	EPA : 1,28 (1,02-1,61) p=0,07 DHA : 1,29 (1,02-1,64) p=0,05 EPA :0,95 (0,65-1,40) DHA :0,91 (0,61-1,37)		AA tous cas : 1,07 (0,83-1,37) ; cas avancés 0,98 (0,65-1,47), Conso. d'AGPI n-3 LC : 5 ^{ème} quintile : EPA 0,44 g (0,31-2,01) DHA 0,86 g (0,63-3,37) ; conso. de 18:3 n-3 : 1 ^{er} quintile 1,4 g (0,5-1,6), 5 ^{ème} quintile 2,7 (2,4-10,7)	Wallström et al., 2007

Cohorte, période	Effectif cas/ total	Durée suivie (ans)	ajustnt éner-gie	Lipides totaux	AGS	AGMI	AGPI	Acide linoléique 18:2 n-6	Acide linoléique 18:3 n-3	AGPI n-3 à longue chaîne	Poisson & fruits de mer	Commentaires	Référence
Multicohorte EPIC, Europe, 1995-2004	2727/142520	8,7	oui	0,96 (0,84-1,09)	0,97 (0,85-1,11)	0,98 (0,84-1,14)	0,98 (0,85-1,12)				0,98 (0,92-1,04)	Lipides totaux, grade élevé, après calibration des apports alimentaires OR 0,70 (0,55-0,90) p=0,006	Crowe et al., 2008
	grade élevé 648			0,83 (0,72-0,95) p=0,006 (pour 10 % d'AET)	0,90 (0,80-1,02) (pour 5 % d'AET)	0,82 (0,70-0,97) p=0,019 (pour 5 % d'AET)	0,77 (0,62-0,97) p=0,025 (pour 5 % d'AET)				0,92 (0,80-1,05) (lipides de poisson, pour 1 % de l'AET)		
Multicohorte EPIC, Europe, 1995-2004	2727/142251	8,7	oui								1,05 (0,91-1,20)	p. blanc 1,03 (0,90-1,18) p, gras 1,07 (0,95-1,21)	Allen et al., 2008
Miyako Study, Japon	21 morts / 5589	13,4	non								0,12 (0,05-0,32)	Poisson > 2 fois /sem, Vs, ≤ 2 fois /sem,	Pham et al., 2008
Physician's Health Study, USA, 1983-2006	2161 / 20 167	22								1,09 (0,95-1,25)	1,11 (0,95-1,30)	Poisson maigre : 1,33 (1,13-1,58) p=0,01	Chavarr o et al., 2008
	230 morts									0,65 (0,42-0,99) p=0,02	0,52 (0,30-0,91) p=0,05	0,58 (0,35-0,97) p=0,17	

Les valeurs données sont les risques relatifs (RR) pour le tertile, le quartile ou le quintile le plus élevé de consommation par rapport au plus bas, avec leur intervalle de confiance à 95%, sauf indication contraire ; on indique la probabilité du test de tendance lorsqu'elle est inférieure ou égale à 0,10. Les valeurs d'OR indiquées en gras sont significativement différentes de 1. *Abréviations* : H : hommes ; F : femmes ; AA : acide arrachidonique (C20 :4 n-6) ; AG : acides gras ; AGS : acides gras saturés ; AGMI : acides gras monoinsaturés ; AGPI : acides gras polyinsaturés ; EPA : acide eicosapentaénoïque ; DHA : acide docosahexaénoïque.

Tableau 34. AG sanguins et cancer de la prostate : études cas-témoins et de cohortes.

Pays, année	Nombre de cas/témoins	Marqueur	Durée suivi (ans)	18:2 n-6	18:3 n-3	20:5 n-3 (EPA)	22:6 n-3 (DHA)	Commentaires	Référence
Physician's Health Study, E-U, 1982-90	120/120 témoins populat°	plasma	6	0,62 (0,30-1,30)	2,14 (0,93-4,93) p=0,03	0,87	n.d.	oléique 1,50 ; 20:4 n-6 1,36 ; 18:3 n-3 quartiles 2 & 3 : 2,96, 3,40	Gann et al., 1994
Etats-Unis, 1989-91	89 cas 38 témoins Hosp.	érythrocytes	-	3,54 (1,0-12,5) p=0,04	1,69 (0,54-5,26)	0,74 (0,23-2,33)	0,36 (0,10-1,27)	cas et témoins : biopsie de la prostate 2 ^{ème} quartile de 18:3 n-3 dans érythrocytes : 3,02	Godley et al., 1996
		tissu adipeux		2,47 (0,66-9,26)	2,73 (0,70-10,6)	0,54 (0,18-1,62)	1,11 (0,30-4,14)	2 ^{ème} et 3 ^{ème} quartiles de 18:3 n-3 dans tissus adip. : 3,73, 4,31 (1,17-15,8)	
Etude norvégienne 1973-94	141 cas 282 témoins appariés	sérum	11,6	0,9 (0,5-1,7)	2,0 (1,1-3,6)	1,2 (0,6-2,1)	1,0 (0,5-1,8)	sujets : donneurs de sang ; 16:1 2,8 (1,5-5,1); oléique 1,8 ; 20:4 n-6 0,8 ;	Harvei et al., 1997
Nouvelle-Zélande, 1996-97	317 cas 480 témoins populat°	phosphatidyl-choline des érythrocytes	-			0,59 (0,37-0,95) p=0,03	0,62 (0,39-0,98) p=0,01	cancers avancés : EPA 0,54 (0,31-0,96) p=0,03 ; DHA 0,66 (0,39-1,13) p=0,04,	Norrish et al., 1999
Etats-Unis, 1995-97	67 cas 156 témoins populat°	érythrocytes	-	2,1 (0,9-4,8) p=0,05	2,6 (1,1-5,8) p=0,01	1,3 (0,6-3,0)	1,0 (0,4-2,3)	20 : 4 n-6 : 0,9	Newcomer et al., 2001
Etude ATBC, Finlande, 1985-94	198 cas 198 témoins appariés	esters de cholestérol du sérum	< 8	0,77 (0,43-1,39)	0,97 (0,54-1,75)	1,12 (0,61-2,04)	0,71 (0,40-1,26)	14:0 1,93 (1,02-3,64) p=0,02 ; oléique 1,21 ; 20 : 4 n-6 1,39 ; groupe recevant un supplément de vit, E : 16:0 4,02 (1,04-15,6) p=0,01 ; 18:2 0,17 (0,04-0,68) p=0,02	Männistö et al., 2003
Cohorte Finlandaise,	46 cas / 2002	sérum	12,6	0,37 (0,16-0,86) p=0,02					Laaksonen et al., 2004
Etude CARET, USA	272 cas 426 témoins	phospholipid esdu sérum	13					18 : 1 11 t : 1,69 (1,03-2,77) p=0,04 ; 18:2 9 c 12 t : 1,79 (1,02-3,15) p=0,04	King et al., 2005

Pays, année	Nombre de cas/témoins	Marqueur	Durée de suivi	18:2 n-6	18:3 n-3	20:5 n-3 (EPA)	22:6 n-3 (DHA)	Commentaires	Référence
Physician's Health Study, Etats-Unis, 1982-95	476 cas 476 témoins appariés	sang total	13	0,62 (0,41-0,95) p=0,03	1,31 (0,89-1,95)	0,57 (0,36-0,92) p=0,02	0,60 (0,39-0,93) p=0,07	18:3 n-6 1,41 p=0,05 ; 20 :3 n-6 1,54 (1,03-2,30) p=0,02 ; AA1,09 ; DPA 0,60 (0,38-0,93) p=0,01 ; AGPI n-3 LC 0,59 (0,38-0,93) p=0,01	Chavarro et al., 2007
	289 cas localisés			0,55 (0,32-0,94) p=0,04	1,66 (1,02-2,71) p=0,05	0,46 (0,24-0,86) p=0,02	0,53 (0,30-0,94) p=0,02	Assoc, du 18:3 n-3 avec cas localisés s'atténue après ajust ^{nt} sur AG trans ; 18:3 n-6 1,74 (1,00-3,02)	
	108 cas avancés			0,67 (0,28-1,58)	1,04 (0,45-2,38)	1,27 (0,49-3,29)	0,98 (0,39-2,50)	20 :3 n-6 2,25 (0,92-5,50) p=0,01 AA 2,45 (1,02-5,90) p=0,08	
	244 cas Gleason < 7			0,87 (0,48-1,57)	1,56 (0,90-2,71)	0,57 (0,28-1,11) p=0,07	0,64 (0,35-1,17)	18:3 n-6 3,44 (1,51-7,86) p=0,01	
	130 cas Gleason ≥ 7			0,38 (0,17-0,86) p=0,02	1,49 (0,67-3,27)	0,42 (0,15-1,14) p=0,07	0,53 (0,21-1,31)		

Les valeurs données sont les odds ratios (OR) pour le tertile, le quartile ou le quintile le plus élevé de consommation par rapport au plus bas, avec leur intervalle de confiance à 95%, sauf indication contraire ; on indique la probabilité du test de tendance lorsqu'elle est inférieure ou égale à 0,10. Les valeurs d'OR indiquées en gras sont significativement différentes de 1. *Abréviations* : H : hommes ; F : femmes ; AG : acides gras ; AGS : acides gras saturés ; AGMI : acides gras monoinsaturés ; AGPI : acides gras polyinsaturés ; AGPI n-3 LC : acides gras polyinsaturés n-3 à longue chaîne ; EPA : acide eicosapentaénoïque ; DHA : acide docosahexaénoïque ; DPA : acide docosapentaénoïque.

Tableau 35. Lipides, AG, poisson et cancer du sein (incidence : études cas-témoins).

Auteur et pays	Sujets et méthodes	Mesure de l'exposition	Lipides totaux OR (IC)	AGS* OR (IC)	AGMI* OR (IC)	18:2 n-6 OR (IC)	18:3 n-3 OR (IC)	AGPI n-3-LC OR (IC)	Poisson/ fruits de mer OR (IC)	Remarques
Hirose et al, 2003 Japon	Cas 2385 témoins population 19013	16 items + 18 sur les poissons							H (≥5w) vs L (< 3/m) 0,75 (0,57- 0,80) M+	NS -M pas d'évaluation de l'AE
Gerber et al, 2005, France	Cas: 283/ témoins population 283	FFQ validé entretien 116 items		H (>33g.j ⁻¹) vs L (<23) 3,64(2,34- 5,64) T<0,0001	H (>16,05g.j ⁻¹) vs L (<9,7) 1,09(0,73- 1,64)	H (≥0;97g/d) vs L (<0;62) 1,79(1,01- 3,17) T<0,001	EPA: H (>70mg.j ⁻¹) vs L (4) 1,11 (0,73-1,70) DHA: H(>130 mg.j ⁻¹) vs L (<70) 1,05 (0,68-1,63)		AA: H (≥0,12g.j ⁻¹) vs L (<0,08) 1,37 (0;85-2,18)	
Garcia-Segovia et al, 2006 Espagne	Cas: 291 témoins 464	FFQ validé entretien		H (≥43g.j ⁻¹) vs L (<25) 0,60 (0,35- 1,05) NS	H (≥47g.j ⁻¹) vs L (<33) 0,52: (0,30- 0,92) T:0,02					Huile d'olive (≥8,8jj) vs L (≤3,2) 0,27 (0,17-0,42),
Kuriki et al, 2007 Japan	Cas 103 témoins/309	FFQ validé 47 items		H(>8g/1000 kcal) vs L (<7); 0,59 (0,31-1,12)	H(>11g/100 0 kcal) vs L (<9) 1,04 (0,57-1,89)	AGPI n-6 H(>0,55g/1000 kcal) vs L (<0,36) 2,19 (1,09-4,42) P=0,07	H(>0,55g/1000 kcal) vs L (<0,36) 0,51; (0,27-0,98) P<0,05	H (≥39g /1000kcal.j ⁻¹ vs L (≤24) 0,59 (0,31-1,14)	n-6PUFAs/n-3PUFAs ,(H>3,65vs L >2,82) 5,74 (2,69-12,27) T: <0,0001),	
Wang et al, 2008, USA	Cas: 1705 témoins Population: 2,045 Multiethnique	FFQ 106 items entretien techniques de cuisson	1,35 (1,10-1,65) T:<0,01	1,07 (0,88-1,30) P<0,001	1,43 (1,17-1,76) P<0,001	1,27 (1,04-1,54) P=0,04				Cuisson avec HVPH vs huile olive/colza : 1,58 (1,20-2,10) cuisson avec huile de maïs (LA) vs cuisson avec huile olive/colza 1,36(1,06-1,58)
Bessaoud et al, 2008 France	Cas 437 témoins population 922	FFQ validé 116items interview							H (≥23g.j ⁻¹) vs L (<23) 0;80 (0,61- 1,06)	Huile d'olive: H (>20,5g.j ⁻¹) vs L (≤2g.j ⁻¹), 0,71 (0,44- 1,44) après ajustment sur AGMI: 0,29 (0,18-0,47)

AGS : acides gras saturés ; AGMI : acides gras monoinsaturés ; AGPI n-3 LC : acides gras polyinsaturés n-3 à longue chaîne ; AE : apport énergétique ; H : quantile le plus élevé ; HVPH : huile végétale partiellement hydrogénée, L : quantile le plus faible.

Tableau 36. Lipides, AG, poisson et cancer du sein (incidence : études prospectives).

Auteur et pays	Sujets et méthode	Mesure de l'exposit°	Lipides totaux RR (IC)	AGS RR (IC)	AGMI RR (IC)	18:2 n-6 RR (IC)	18:3 n-3 RR (IC)	AGPI n-3-LC RR (IC)	Poisson/ fruits de mer RR (IC)	Remarques
Gago-Domingo et al, 2003, Chine	314/ 35 298 suivi 5 ans	FFQ 165 Items entretien	0,94 (0,68 – 1,31)	0,92 (0,67 – 1,26)	1,02 (0,73 – 1,43)	1,22 (0,89 – 1,67)		0,72 (0,53 – 0,98) P=0,04		
Stripp et al., 2003 Danemark	424/23693 suivi median 4.8 ans	FFQ 192 items Poisson gras et blanc, frit ou bouilli							Continu : /25g/d 1,13 (1,01-1,23)	
Wakai K et al, Japon	129/ 26 291 suivi 7.6 ans	FFQ Validé 40 items	H (≥ 24,55 % AET) vs L (< 18,44) 0,80 (0,46–1,38)	H(≥ 7,45 % TEI) vs L (< 5,25) 0,68 (0,40–1,15)	H (≥ 7,55 % TEI) vs L (< 5,50) 0,62 (0,36–1,09)	H (≥4,78 %TEI) vs L (< 3,46) 1,02 (0,59–1,74)		H (≥0,61 % AET) vs L (< 0,29) 0,50 (0,30–0,85) P= 0,024		
Engeset al, 2006 Europe (EPIC)	4776/ 310671, suivi 6,4 ans	FFQ Validé, spécifique pour chaque pays :88 à 266 items							Continu par 10g.j ⁻¹ 1,01 (0,99-1,02)	Poisson gras H (36g.j ⁻¹) vs L (0, 3) 1,13 (1,01-1,26) P= 0,10
Löf et al, 2007, Suède	974 cases/44569 suivi 13 ans	FFQ Auto administré 80 items	H (med 80,7 g.j ⁻¹) vs L (30,8) 1,02 (0,72-1,45) Continu par 10g.j ⁻¹ : 1,04 (0,97-1,11)	H (med 37,9 g.j ⁻¹) vs L (18,6) 1,12 (0,69-1,81)	H (med 26,5 g.j ⁻¹) vs L (10,4) 0,88 (0,53-1,46)	Total PUFA H (11,2 med g.j ⁻¹) vs L (6,0) 0,72 (0,52-1,0)				
Thiebaut et al, 2007, USA	3500/188 736 suivi 5 ans	FFQ Auto administré validé 124 items Calibrat°	H (med 90,5 g.j ⁻¹) vs L (24,2) 1,12 (1,00-1,24) après correction: 1,21	H (med 13,2 g.j ⁻¹) vs L (6,8) 1,18 (1,06-1,31) après correction: 1,21	H (med 15,2 g.j ⁻¹) vs L (7,2) 1,12 (1,00-1,24) après correction: 1,21	Total PUFA H (med 10,3 g.j ⁻¹) vs L (4,5) 1,12 (1,01-1,25) après correction: 1,34 (1,06-1,69)				

	(873 participant s)	1,32 (1,11-1,58) continu (x2 increment % lipides de l'AET) : 1,15 (1,05-1,26)	1,20 (1,07-1,34) continu (x2 increment % lipides de AET) : 1,13 (1,05-1,22)	(1,05-1,40) continu: (x2 increment % lipides de l'AET) : 1,12 (1,03-1,21)	continu: (x2 increment % lipides de l'AET) : 1,10 (1,01-1,20)		
Sieri et al, 2008 Europe	7119/ 319 826 suivi: 8,8 ans	FFQ Validé, spécifique pour chaque pays : 88 à 266 items	Continu : 1,03 (0,98, 1,09) Calibré méthode des résidus	H (med:25g.j ⁻¹) vs L(16):1,13 (1,00-1,27) P= 0,04 continu/20g calibré 1,04 (1,00-1,07)	H (med:38g.j ⁻¹) vs L(20) :1,08 (0,98-1,21) P=0,15 Calibré méthode des résidus 1,04 (0,99-1,10)	Total PUFA :H (med:19,5g.j ⁻¹) vs L(8,4) Calibré méthode des résidus 0,99 (0,96-1,03)	Ménopause et THS – 1,21 (0,99-1,48) P=0,044
Thiebaut et al, 2008 France	1650/56,007 suivi ans (moyenne)	Auto administré FFQ, 208 items			H (med14,7% AET) vs L (9,6) 0,92 (0,79-1,07) T: 0,28 Huile végétale H (med 5,84,% AET) vs L (0,71) 0,86, (0,74-1,00) T: 0,042 Aliments transformés H (med 2,69 % AET) vs L (0,46) 1,18, (1,01-1,38) P=0,080	H (med 0,56 % AET) vs L (0,32) 1,05 (0,90-1,23) T:0,62 Huile végétale H (med 0,70% AET) vs L (0,07) 0,87 (0,71-0,97) P=0,017 Aliments transformés H (med 0,128% AET) vs L (0,00) 1,17 (1,01-1,36) P=0,004	H (med 0,40%AET) vs L (0,08) 0,94 (0,80-1,10) P=0,25

AGS : acides gras saturés ; AGMI : acides gras monoinsaturés ; AGPI n-3 LC : acides gras polyinsaturés n-3 à longue chaîne ; AET : apport énergétique total ; RR (IC); H: quantile le plus élevé ; L: quantile le plus faible ; THS Traitement hormonal substitutif.

Tableau 37. AG tissulaires et cancer du sein (incidence): Etudes cas-témoins et prospectives avec marqueurs.

Auteurs et pays	Sujets et méthodes	Mesure de l'exposit°	18:2 n-6	AA	18:3 n-3	EPA	DHA	Remarques
Wirfält et al, 2004, Suède	237 cas /673 témoins nichés dans la cohorte de Malmö	Membranes érythrocytaires	Continu/ 1 unité 0,99 (0,89-1,10)	Continu/ 1 unité 1,07 (0,93-1,24)	Continu/ 1 unité 0,91 (0,75-1,09)	Continu/ 1 unité 0,98 (0,75-1,27)	Continu/ 1 unité 0,96 (0,83-1,11)	
Gerber et al, 2005	233 Southern France cas / 293 témoins : population Sud de la France	AG sériques	H (<31,4%) vs L (<27,4) 0,25 (0,15-0,42) P <0,01	H (>7,16 %) vs L (<7,23) 2,12 (1,41-3,18)	H (>0,42%) vs L (<0,32) 3,41 (2,08-5,61) P<0,01	H (5>0,99%) vs L (<0,67) 0,57 (0,35-0,92) P= 0,02	H(>2,59) vs L(<2,11) 1,52 (0,96-2,40)	
Kuriki et al, 2007, Japon	103 cas/309 témoins (all from out-patient clinic)	Membranes érythrocytaires	H (>11,12%) vs L (<10,15) 0,35 (0,18-0,68) P<0,005	H (>9,68%) vs L (<8,17) 0,37 (0,19-0,72) P<0,005	H (>0,39%) vs L (<0,26) 0,69 (0,37-1,28)	EPA (H>1,39% vs L <0,89) 0,27 (0,14-0,53) P<0,0001	DHA (H>4,79% vs L <3,46) 0,06 (0,02-0,16) P<0,0001	n-6PUFAs/n-3PUFAs (H>3,65 vs L >2,82) 5,74 (2,69-12,27) P <0,0001),
Shannon et al, 2007, Chine	322 cas/ 1030 témoins nichés dans la cohorte	Membranes érythrocytaires	H (>13,63%) vs L (≤10,19) 0,67 (0,37-1,21)	H (>12,92 %) vs L (≤11,43) 0,87 (0,51-1,50)	H (>0,32%) vs L (≤0,18)	EPA (H>0,69% vs L ≤0,46) 0,45 (0,26-0,77) P= 0,003	DHA (H>5,46% vs L ≤4,40) 0,61 (0,36-1,04) P= 0,09	AGPI n-3/AGPI n-6 (H>0,31 vs L≤0,24) 0,66 (0,38-1,15) P= 0,16

AA, acide arachidonique ; EPA, acide eicosapentaénoïque ; DHA, acide docosahexaénoïque ; OR ou RR (CI); H, quantile le plus élevé ; L, quantile le plus bas.

Tableau 38. Cancer de l'endomètre (incidence): études cas-témoins.

Auteurs et pays	Sujets et méthodes	Mesure de l'exposition	Lipides totaux OR (IC)	AGS OR (IC)	AGMI OR (IC)	18:2 n-6 OR (IC)	18:3 n-3 OR (IC)	Remarques
Dalvi et al, 2007, USA	488 cas/461 témoins population	questionnaire, Block 103 items, entretien	H ($\geq 33\%$) vs L ($<33\%$) 1,4, (0,97–2,1)					Aucune typologie (végétalien, occidental, ethnique, riche en phyto-estrogen) n'a montré une association,
Xu et al, 2007, Chine	1204 cases/1212 témoins population	FFQ validé 71 items	H ($>23,1$ g.1000 kcal.j ⁻¹) vs L ($<13,8$) 1,1 (0,9–1,5)	H ($>7,0$ g.1000 kcal.j ⁻¹) vs L ($<3,6$) 1,3 (1,0–1,7)	H ($>10,3$ g.1000 kcal.j ⁻¹) vs L ($<5,38$) 1,4 (1,1–1,9)			graisses animales H ($>15,6$ g.1000 kcal.j ⁻¹) vs L ($<6,8$) : 1,5 (1,2–2,0) graisses végétales: H ($>9,0$ g.1000 kcal.j ⁻¹) vs L ($<5,0$): 0,6 (0,5–0,8)
Lucenteforte et al, 2008, Italie	454 cas/908 témoins hopital	FFQ 78 items	1,1 (0,7–1,6)	1,3 (0,9–2,0)	0,8 (0,6–1,2)	0,9 (0,6–1,4)	1,0 (0,7–1,6)	AGPI H ($>6,1$ g.1000 kcal.j ⁻¹) vs L ($<3,4$) 0,8 (0,6–1,0) Cholesterol: 2,1 (1,4–3,2)

* OR (IC), odds ratio (intervalle de confiance); H, quantile le plus élevé ; L, quantile le plus faible.



Couverture : Parimage – Crédits photos : © DR, Banana Stock, Fotolia, iStock

© Anses Éditions: juin 2011 – Date de publication: juin 2011

ISBN 978-2-11-128598-9 – Dépôt légal : août 2011



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31 avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr