

Les acides gras polyinsaturés n-3, modulateurs de notre immunité

Le développement et le fonctionnement optimal de notre système immunitaire sont directement influencés par notre alimentation. Toute déficience ou tout excès d'apport de certains nutriments peut affecter le nombre et l'activité des cellules immunitaires. Parmi les nutriments identifiés, les acides gras sont décrits comme ayant des effets majeurs sur l'immunité.

En effet, la composition en acides gras des membranes des cellules immunitaires semble pouvoir être modulée facilement sous l'effet de la diète et les changements rapides de composition qui en résultent sont susceptibles de générer dans un laps de temps très court des effets fonctionnels sur la réactivité et le fonctionnement de ces cellules.

Benjamin BUAUD.

ITERG - Equipe Nutrition et Biochimie des Lipides • +33 (0)5 56 07 97 76 – b.buaud@iterg.com

INTRODUCTION

Les premiers travaux ayant traité de l'impact des acides gras sur l'immunité ont porté sur différents acides gras dont l'acide linoléique (LA, 18:2n-6), précurseur des acides gras polyinsaturés (AGPI) n-6^[1]. Il avait alors été suggéré que les acides gras puissent modifier les propriétés physiques des membranes (fluidité) des cellules immunitaires, avec pour conséquences de perturber des processus membranaires. La découverte par la suite que les eicosanoïdes, médiateurs lipidiques biologiquement actifs produits à partir des AGPI à 20 atomes de carbone, notamment la prostaglandine E2 (PGE2) issue de l'acide arachidonique (AA, 20:4n-6), puissent jouer un rôle dans l'inflammation (composante de la réponse immunitaire) et dans la régulation des fonctions des cellules immunitaires, a donné lieu à des travaux de recherche sur les effets de l'AA. Les observations faites ont mis en lumière la possibilité que les effets des acides gras sur l'immunité puissent s'expliquer par une modification de la production de ces eicosanoïdes^[2,3].

DONNÉES GÉNÉRALES SUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

Le système immunitaire regroupe l'ensemble des ressources permettant à notre organisme de se protéger contre toute infection via la destruction et l'élimination des agents pathogènes auxquels il peut être confronté. Le système immunitaire de l'Homme est complexe et constitué d'organes et tissus lymphoïdes (thymus, rate, ganglions lymphatiques...), ainsi que de différents types cellulaires disséminés dans l'ensemble de l'organisme. Plusieurs médiateurs

chimiques aux effets pléiotropes et synergiques sont produits au cours de la réaction immunitaire, la protection globale de notre organisme étant assurée par une interaction entre ces différentes cellules et molécules du système immunitaire.

Il existe deux types d'immunité. L'immunité innée agit comme première ligne de défense et implique l'activation et la mobilisation de différents types cellulaires (neutrophiles, monocytes, macrophages) qui vont phagocyter les agents pathogènes. L'immunité acquise agit quant à elle en tant que seconde ligne de défense en assurant une protection à long terme vis-à-vis d'agents pathogènes particuliers, grâce à la production d'anticorps qui leur sont spécifiques. La réponse immunitaire acquise implique les lymphocytes T qui vont libérer des médiateurs chimiques (cytokines), ainsi que les lymphocytes B qui vont produire des anticorps contribuant à la reconnaissance et l'élimination des agents pathogènes. Lors de la mise en jeu de la réponse immunitaire, les deux types d'immunité sont susceptibles d'intervenir^[4].

LES ACIDES GRAS POLYINSATURÉS, CONSTITUANTS MAJEURS DES CELLULES IMMUNITAIRES

Les AGPI sont décrits comme jouant des rôles physiologiques majeurs au sein des cellules immunitaires^[5]. En plus d'être une source d'énergie pour ces cellules, ils sont également des constituants majeurs des membranes au sein desquelles ils sont incorporés dans différents complexes lipidiques dont les phospholipides membranaires.

Des données obtenues chez le rongeur ont montré que les phospholipides membranaires de différentes cellules immunitaires (lymphocytes, macrophages) contiennent majoritairement de l'AA, lequel représente à lui seul près de 15 à 20 % des acides gras totaux contenus dans les membranes. A l'inverse, les acides eicosapentaénoïque (EPA, 20:5n-3) et docosahexaénoïque (DHA, 22:6n-3), AGPI à longue chaîne n-3 (AGPI-LC) issus de l'acide alpha-linolénique (ALA, 18:3n-3), sont des constituants mineurs^[6,7]. Chez l'Homme, l'AA représente environ 15 à 25 % des acides gras totaux des phospholipides membranaires de différentes cellules immunitaires (neutrophiles, lymphocytes, monocytes) et le LA entre 6 et 10 %. Les proportions en AGPI n-3 seraient en revanche plus faibles, l'ALA étant rare, l'EPA et le DHA représentant respectivement environ entre 0,1 et 0,8 % et 2 à 4 % des acides gras totaux^[8-10].

Sur cette base, de nombreuses données issues d'études menées in vitro, sur modèles animaux et même chez l'Homme ont suggéré que la teneur ainsi que le degré de saturation des graisses de notre alimentation peuvent influencer les réponses immunitaires de notre organisme, la nature des effets dépendant du type d'acide gras, de l'âge, de l'état de santé et du modèle expérimental^[11].

Ainsi, il a été montré que l'enrichissement du régime en un acide gras donné modifie à la hausse le contenu en cet acide gras au sein des membranes des cellules immunitaires. Ainsi, chez le rongeur, un régime riche en AA, au même titre qu'une alimentation riche en EPA et DHA conduisent à un enrichissement respectif en AA et en EPA et DHA des membranes de différents types cellulaires (lymphocytes, macrophages et neutrophiles)^[10]. Chez l'Homme, un enrichissement de la diète en AA induit chez des sujets âgés en bonne santé une augmentation de la proportion en AA dans les cellules mononucléaires sanguines^[12], alors qu'un apport en ALA sous forme d'huile de lin induit une augmentation du contenu en EPA des cellules mononucléaires et des neutrophiles^[13-15].

Les études ayant testé chez le sujet sain les effets d'une diète enrichie en huile de poisson ou en sources purifiées d'EPA et de DHA sont plus nombreuses. La consommation de tels régimes s'accompagne d'une augmentation des contenus en

EPA et DHA des cellules immunitaires sanguines, laquelle se fait de façon dose-dépendante (significative après 1 jour d'une supplémentation nutritionnelle en huile de poisson et maximale après 7 jours) et s'effectue aux dépens des AGPI n-6, tel l'AA^[9,12,16,17].

De manière globale, il est communément admis que les acides gras de notre alimentation contribuent aux propriétés physiques et fonctionnelles des membranes et leur représentativité constitue un déterminant majeur de la fluidité membranaire. Outre ce rôle de constituants membranaires, les acides gras jouent également le rôle de substrats pour la formation de dérivés oxygénés bioactifs que sont les eicosanoïdes.

LES ACIDES GRAS POLYINSATURÉS, PRÉCURSEURS DE MÉDIATEURS LIPIDIQUES MAJEURS POUR LE FONCTIONNEMENT DES CELLULES IMMUNITAIRES

Les eicosanoïdes sont communément obtenus à partir de l'AA. Les eicosanoïdes jouent de multiples rôles dans la régulation de la fonction immunitaire ainsi que dans l'inflammation^[1,18]. Pour produire ces eicosanoïdes, l'AA est libéré des phospholipides des membranes des cellules immunitaires sous l'action de l'enzyme PLA2, pour servir de substrat aux enzymes cyclooxygénase (COX), lipooxygénase (LOX) et cytochrome P450. Les COX induisent la synthèse de PG et de thromboxanes, les LOX la formation de leucotriènes et le cytochrome P450 la formation d'acides hydroxeicosatétraénoïque et époxyeicosatriénoïque.

Les cellules impliquées dans la réponse immunitaire sont d'importantes productrices de ces médiateurs, lesquels sont des puissants régulateurs de l'activité des lymphocytes T et B, ainsi que des monocytes, des macrophages et d'autres types cellulaires.

Les AGPI n-3 étant en compétition avec les AGPI n-6 quant à leur incorporation dans les membranes des cellules immunitaires, ils peuvent également être libérés pour servir à la production de dérivés bioactifs. L'EPA est ainsi un substrat des enzymes COX et LOX et les médiateurs produits ont des propriétés moins inflammatoires que ceux issus de l'AA.

NOTES

- Calder, P. C. n-3 Fatty acids, inflammation and immunity: new mechanisms to explain old actions. Conference on 'Transforming the nutrition landscape in Africa' Plenary Session 3: Fatty acids and health and disease. Proceedings of the Nutrition Society 72, 326-336 (2013).
- Kinsella, J. E., Lokesh, B., Broughton, S. & Whelan, J. Dietary polyunsaturated fatty acids and eicosanoids: potential effects on the modulation of inflammatory and immune cells: an overview. Nutrition 6, 24-44 (1990).
- Calder, P. C., Bevan, S. J. & Newsholme, E. A. The inhibition of T-lymphocyte proliferation by fatty acids is via an eicosanoid-independent mechanism. Immunology 75, 108-115 (1992).
- Hubler, M. J., Kennedy, A. J. Role of lipids in the metabolism and activation of immune cells. J. Nutr. Biochem. 34, 1-7 (2016).
- Calder, P. C. The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 79, 101-108 (2008).
- Calder, P. C., Bond, J. A., Harvey, D. J., Gordon, S. & Newsholme, E. A. Uptake and incorporation of saturated and unsaturated fatty acids into macrophage lipids and their effect upon macrophage adhesion and phagocytosis. Biochem. J. 269, 807-814 (1990).
- Calder, P. C., Yaqoob, P., Harvey, D. J., Watts, A. & Newsholme, E. A. Incorporation of fatty acids by concanavalin A-stimulated lymphocytes and the effect on fatty acid composition and membrane fluidity. Biochem. J. 300 (Pt 2), 509-518 (1994).
- Kew, S. et al. Relation between the fatty acid composition of peripheral blood mononuclear cells and measures of immune cell function in healthy, free-living subjects aged 25-72 y. Am. J. Clin. Nutr. 77, 1278-1286 (2003).
- Miles, E. A., Banerjee, T. & Calder, P. C. The influence of different combinations of gamma-linolenic, stearidonic and eicosapentaenoic acids on the fatty acid composition of blood lipids and mononuclear cells in human volunteers. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 70, 529-538 (2004).
- Calder, P. C. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. Biochimica et Biophysica Acta 1851, 469-484 (2015).
- Guadarrama-Lopez, A. L., Valdes-Ramos, R., Martinez-Carrillo, B. E. Type 2 Diabetes, PUFAs, and Vitamin D: Their Relation to Inflammation. Journal of Immunology Research, 2014: 860703 (2014).
- Thies, F. et al. Dietary supplementation with gamma-linolenic acid or fish oil decreases T lymphocyte proliferation in healthy older humans. J. Nutr. 131, 1918-1927 (2001).
- Kelley, D. S. et al. Dietary alpha-linolenic acid alters tissue fatty acid composition, but not blood lipids, lipoproteins or coagulation status in humans. Lipids 28, 533-537 (1993).
- Kew, S. et al. Lack of effect of foods enriched with plant- or marine-derived n-3 fatty acids on human immune function. Am. J. Clin. Nutr. 77, 1287-1295 (2003).
- Mantzioris, E., James, M. J., Gibson, R. A. & Cleland, L. G. Dietary substitution with an alpha-linolenic acid-rich vegetable oil increases eicosapentaenoic acid concentrations in tissues. Am. J. Clin. Nutr. 59, 1304-1309 (1994).
- Faber, J. et al. Supplementation with a fish oil-enriched, high-protein medical food leads to rapid incorporation of EPA into white blood cells and modulates immune responses within one week in healthy men and women. J. Nutr. 141, 964-970 (2011).
- Yaqoob, P., Pala, H. S., Cortina-Borja, M., Newsholme, E. A. & Calder, P. C. Encapsulated fish oil enriched in alpha-tocopherol alters plasma phospholipid and mononuclear cell fatty acid compositions but not mononuclear cell functions. Eur. J. Clin. Invest. 30, 260-274 (2000).
- Lorente-Cebrian S., Costa, A. G. V., Navas-Carretero, S., Zabala, M., Laiglesia, L. M., Martinez, J. A., Moreno-Aliaga, M. J. An update on the role of omega-3 fatty acids on inflammatory and degenerative diseases. J. Physiol. Biochem. 71, 341-349 (2015).
- Myles, I. A., Pincus, N. B., Fontecilla, N. M., Datta, S. K. Effects of Parental Omega-3 Fatty Acid Intake on Offspring Microbiome and Immunity. PLOS One 9(1), e87181 (2014).

Outre les eicosanoïdes, des données plus récentes font état de l'existence de nouveaux dérivés bioactifs endogènes issus des AGPI n-3, notamment EPA et DHA, tels que les résolvines, protectines et marésines.

Ces médiateurs lipidiques dérivés de l'EPA (résolvines de la série E) et du DHA (résolvines de la série D, protectines et marésines) ont été décrits depuis peu comme jouant un rôle central dans la résolution de la réaction inflammatoire.

Des données ont mis en évidence une synthèse accrue de résolvines chez des rongeurs nourris avec des régimes supplémentés en huile de poisson. Chez l'Homme, des concentrations significatives en résolvines E1 et D1 ont été observées dans le plasma de sujets volontaires sains soumis pendant 3 semaines à une supplémentation nutritionnelle en huile de poisson.

Les effets biologiques des résolvines et des protectines ont été largement étudiés in vitro ainsi que sur des modèles in vivo d'inflammation, et ont été décrits comme anti-inflammatoires et pro-résolvants de l'inflammation. Les résolvines E1 et D1 et protectine D1 sont décrites comme inhibant la migration des neutrophiles et prévenant l'infiltration des neutrophiles dans les sites de l'inflammation. La résolvine D1 inhibe quant à elle la production d'IL-1 β et la protectine D1 celle de TNF et IL-1 β ^[1,18].

Les puissants effets biologiques des résolvines et des protectines seraient ainsi à la base des effets anti-inflammatoires décrits pour les AGPI n-3.

L'IMPACT DE L'ALIMENTATION SUR NOTRE SYSTÈME IMMUNITAIRE

L'alimentation occidentale est associée selon plusieurs données avec la prévalence de pathologies inflammatoires et auto-immunes couramment décrites dans nos sociétés, l'excès d'apport en AGPI n-6 associé à une insuffisance d'apport en AGPI n-3 contribuant à leur prévalence^[19].

Impact de la teneur en lipides du régime

Des données obtenues chez l'Homme ont montré que le contenu en lipides de notre alimentation pouvait moduler la réponse immunitaire. Ainsi, il a été observé que la prolifération

des cellules mononucléaires périphériques du sang cultivées en présence d'agents mitogènes spécifiques était augmentée, voire doublée, chez des femmes en bonne santé soumises pendant 40 jours à une diète dont le contenu en lipides était réduit de 41 à 26 ou 31 % de l'apport énergétique total (AET)^[20]. Dans une autre étude, menée chez l'homme sain, il a été montré qu'une diminution du contenu en lipides du régime de 30 à 25 % de l'AET induisait après 11 semaines une augmentation significative du nombre de lymphocytes B et T circulants, ainsi qu'une augmentation de leur prolifération mesurée in vitro^[21]. Des données similaires ont été obtenues en lien avec la prolifération des lymphocytes (augmentée) et la sécrétion (diminuée) mesurée in vitro de IL-1 et TNF chez des sujets âgés dont les apports en lipides ont été réduits de 36 à 27 % de l'AET pendant 6 mois^[22]. Les résultats de deux autres études menées chez le sujet âgé viennent conforter l'impact bénéfique d'une diminution du niveau d'apport en lipides de la diète avec la mise en évidence d'une augmentation de la capacité de prolifération^[23], ainsi que d'une activité accrue^[24] des lymphocytes NK dans le cas d'une réduction du contenu en lipides d'environ 10 % de l'AET.

Impact du niveau d'apport en AGPI n-6

La croissance et le développement des tissus lymphoïdes ainsi que l'intégrité structurale et fonctionnelle des lymphocytes T et B sont décrits comme sensibles au niveau d'apport en AA et LA, toute déficience en ces AGPI pouvant induire une perte de l'intégrité fonctionnelle de différents types cellulaires (monocytes, macrophages, neutrophiles)^[10].

Concernant le LA, Blair et al. ont montré qu'une variation de sa teneur entre 3 et 8,3 % de l'AET s'accompagnait d'une variation du contenu en PGE2 urinaire lequel se trouve augmenté chez des femmes ayant consommé un régime plus riche en LA (8,3 vs 3 % de l'AET)^[25].

Pour l'AA, il a été montré qu'une supplémentation en cet AGPI à raison de 1,5 g/jour pendant 50 jours chez des sujets jeunes de sexe masculin en bonne santé n'a pas eu d'effets sur différents paramètres de la réponse immunitaire mais a en revanche multiplié par un facteur 4 le nombre de neutrophiles circulants^[26,27].

- [20] Kelley, D. S., Dougherty, R. M., Branch, L. B., Taylor, P. C. & Iacono, J. M. Concentration of dietary N-6 polyunsaturated fatty acids and the human immune status. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 62, 240-244 (1992).
- [21] Kelley, D. S. Modulation of human immune and inflammatory responses by dietary fatty acids. *Nutrition* 17, 669-673 (2001).
- [22] Meydani, S. N. et al. Immunologic effects of national cholesterol education panel step-2 diets with and without fish-derived N-3 fatty acid enrichment. *J. Clin. Invest.* 92, 105-113 (1993).
- [23] Rasmussen, L. B., Kiens, B., Pedersen, B. K. & Richter, E. A. Effect of diet and plasma fatty acid composition on immune status in elderly men. *Am. J. Clin. Nutr.* 59, 572-577 (1994).
- [24] Barone, J., Hebert, J. R. & Reddy, M. M. Dietary fat and natural-killer-cell activity. *Am. J. Clin. Nutr.* 50, 861-867 (1989).
- [25] Blair, I. A., Prakash, C., Phillips, M. A., Dougherty, R. M. & Iacono, J. M. Dietary modification of omega 6 fatty acid intake and its effect on urinary eicosanoid excretion. *Am. J. Clin. Nutr.* 57, 154-160 (1993).
- [26] Kelley, D. S. et al. Effects of dietary arachidonic acid on human immune response. *Lipids* 32, 449-456 (1997).
- [27] Kelley, D. S., Taylor, P. C., Nelson, G. J. & Mackey, B. E. Arachidonic acid supplementation enhances synthesis of eicosanoids without suppressing immune functions in young healthy men. *Lipids* 33, 125-130 (1998).
- [28] Peterson, L. D. et al. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids alter rat spleen leukocyte fatty acid composition and prostaglandin E2 production but have different effects on lymphocyte functions and cell-mediated immunity. *Lipids* 33, 171-180 (1998).
- [29] Chapkin, R. S., Akoh, C. C. & Miller, C. C. Influence of dietary n-3 fatty acids on macrophage glycerophospholipid molecular species and peptidoleukotriene synthesis. *J. Lipid Res.* 32, 1205-1213 (1991).
- [30] Pae, M., Meydani, S. N., Wu, D. The Role of Nutrition in Enhancing Immunity in Aging. *Aging and Disease* 3, 91-129 (2012).
- [31] Kelley, D. S. et al. Dietary alpha-linolenic acid and immunocompetence in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 53, 40-46 (1991).
- [32] Caughey, G. E., Mantzioris, E., Gibson, R. A., Cleland, L. G. & James, M. J. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am. J. Clin. Nutr.* 63, 116-122 (1996).
- [33] Babcock, T. A. et al. Modulation of lipopolysaccharide-stimulated macrophage tumor necrosis factor-alpha production by omega-3 fatty acid is associated with differential cyclooxygenase-2 protein expression and is independent of interleukin-10. *J. Surg. Res.* 107, 135-139 (2002).
- [34] Zhao, Y., Joshi-Barve, S., Barve, S. & Chen, L. H. Eicosapentaenoic acid prevents LPS-induced TNF-alpha expression by preventing NF-kappaB activation. *J. Am. Coll. Nutr.* 23, 71-78 (2004).
- [35] Kelley, D. S. et al. Salmon diet and human immune status. *Eur. J. Clin. Nutr.* 46, 397-404 (1992).
- [36] Kelley, D. S., Taylor, P. C., Nelson, G. J. & Mackey, B. E. Dietary docosahexaenoic acid and immunocompetence in young healthy men. *Lipids* 33, 559-566 (1998).
- [37] Kelley, D. S. et al. Docosahexaenoic acid ingestion inhibits natural killer cell activity and production of inflammatory mediators in young healthy men. *Lipids* 34, 317-324 (1999).
- [38] Schmidt, E. B. et al. No effect of a very low dose of n-3 fatty acids on monocyte function in healthy humans. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 56, 87-92 (1996).
- [39] Cooper, A. L., Gibbons, L., Horan, M. A., Little, R. A. & Rothwell, N. J. Effect of dietary fish oil supplementation on fever and cytokine production in human volunteers. *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* 12, 321-328 (1993).
- [40] Mølviig, J. et al. Dietary supplementation with omega-3-polyunsaturated fatty acids decreases mononuclear cell proliferation and interleukin-1 beta content but not monokine secretion in healthy and insulin-dependent diabetic individuals. *Scand. J. Immunol.* 34, 399-410 (1991).

Enfin, des données obtenues *in vitro* ont montré l'effet régulateur des métabolites de l'AA sur le développement et le fonctionnement des cellules de l'immunité incluant la croissance et la différenciation des thymocytes, la prolifération et la migration des lymphocytes T, la régulation des macrophages, ainsi que la production de cytokines pro-inflammatoires. Des données expérimentales ont également mis en évidence une relation directe entre le contenu en AA des phospholipides des cellules immunitaires et la capacité de ces cellules à produire de la PGE₂, de telle sorte que cette synthèse est augmentée lorsque les animaux reçoivent un régime enrichi en AA^[28] et diminuée lorsque les animaux sont soumis à une alimentation enrichie en EPA et DHA^[29].

Impact du niveau d'apport en AGPI n-3

Il existe un grand nombre de revues ayant traité des effets des AGPI n-3 sur les réponses immunitaire et inflammatoire. De manière globale, les AGPI n-3 ont la capacité d'inhiber la production de médiateurs inflammatoires incluant les eicosanoïdes, les cytokines pro-inflammatoires, ainsi que certaines chémokines^[30].

Les études réalisées ont pour la plupart testé les effets de régimes supplémentés en EPA et DHA à base d'huiles marines ou de sources purifiées en EPA ou DHA. Certaines études ont également testé les effets d'huiles de poisson ou d'huiles végétales riches en ALA.

Concernant l'ALA, Kelley et al.^[31] ont étudié pendant 8 semaines les effets de l'ajout d'huile de lin à l'alimentation de sujets en bonne santé afin d'accroître leur niveau d'apport en ALA de 1 à 18 g/jour. Ce régime a eu pour conséquence d'augmenter les teneurs en ALA, EPA et DHA des lipides contenus dans les cellules mononucléaires périphériques du sang^[12] et parallèlement de diminuer la prolifération de ces mêmes cellules en réponse à différents antigènes de rappel^[31]. Dans une autre étude, des sujets sains ont été soumis pendant 4 semaines à un régime contenant de l'huile de lin versus un régime contenant de l'huile de tournesol, les lipides représentant dans les deux régimes 30% de l'AET et le niveau d'apport en ALA étant respectivement de 13,7 et 1,1 g^[32]. Le régime enrichi en ALA (huile de lin) a eu pour effets de réduire la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β) mesurées *in vitro*.

De la même manière, différents auteurs se sont intéressés aux effets d'une supplémentation en EPA et DHA. Ainsi, des données obtenues *in vitro* ont montré que la supplémentation du milieu de culture avec de l'EPA et du DHA permettait d'inhiber la production de différentes cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6) et ce pour différents types cellulaires^[33,34].

Chez l'Homme, l'impact de la consommation de poisson en tant que source d'EPA et DHA a également été étudié. Une étude testant les effets d'une consommation de 120 à 188 g de poisson par jour (soit 1,23 g/jour d'EPA+DHA) pendant

6 mois chez des sujets âgés a permis de mettre en évidence une réduction de la prolifération des lymphocytes, ainsi que de la production de différentes cytokines pro-inflammatoires mesurées *in vitro* (IL-1 β , IL-6 et TNF- α)^[22]. A l'inverse, une étude menée chez des sujets sains consommant du saumon à raison de 500 g par jour (soit 2,3 g d'EPA et 3,6 g de DHA/jour) pendant 40 jours, versus un régime témoin n'a pas mis en évidence d'effets sur différents paramètres de la réponse immunitaire^[35].

Un certain nombre d'études a également évalué les effets d'une supplémentation à base d'huile de poisson, avec des quantités testées comprises entre 2 à 30 g par jour (soit 0,55 à 8 g/jour d'EPA+DHA), sur des périodes allant de 4 à 52 semaines^[21]. La plupart des études ont mis en évidence une diminution de 25 à 75% de la sécrétion de ces cytokines mesurée *in vitro* en réponse à une supplémentation en EPA et DHA de 2,4 g par jour voire plus, pendant au moins 4 semaines chez des sujets sains^[33,36,37]. A l'inverse, il ne semble pas y avoir d'effets sur ces cytokines pour des supplémentations en EPA+DHA inférieures^[38-40].

Enfin, d'autres données ont mis en évidence l'effet du DHA consommé seul (6 g/jour pendant 12 semaines) avec une baisse du nombre de neutrophiles circulants, une baisse de la production de cytokines (IL-1 β et TNF- α) et d'eicosanoïdes pro-inflammatoires issus de l'AA (PGE₂ et LTB₄) de l'ordre de 25 à 70%. En revanche, la supplémentation en DHA n'a pas réduit la prolifération des lymphocytes B et T suggérant que le DHA peut être utilisé de manière spécifique pour inhiber les réponses inflammatoires sans inhiber les réponses immunitaires impliquant les lymphocytes B et T^[37].

CONCLUSION

Prises dans leur ensemble, ces données mettent en évidence un effet des acides gras sur les réponses immunitaires et inflammatoires. Cependant, les effets contradictoires observés entre les études peuvent s'expliquer par des différences en termes de teneurs en lipides et de composition en acides gras des différents régimes testés, de durées de supplémentation, ainsi que de populations testées (âge et état de santé).

Les données relatives aux effets d'une supplémentation de la diète en EPA et DHA sur la fonctionnalité des cellules immunitaires sont nombreuses. Parmi ceux-ci, il est fait mention de la capacité de ces AGPI à moduler la production des eicosanoïdes pro-inflammatoires issus de l'AA, ou encore de cytokines pro-inflammatoires, permettant notamment de réduire la composante inflammatoire de la réaction immunitaire.

Des progrès dans la compréhension des mécanismes d'action des AGPI n-3 ont été faits sur les 10 dernières années, avec notamment la mise en évidence de nouveaux médiateurs lipidiques bioactifs aux propriétés inflammatoires majeures.

NEUROLOGIE

Berti V, Walters M, Sterling J, Quinn CG, Logue M, Andrews R, Matthews DC, Osorio RS, Pupi A, et al. **Mediterranean diet and 3-year Alzheimer brain biomarker changes in middle-aged adults.**

Neurology. 2018 May 15;90(20):e1789-e1798. doi: 10.1212/WNL.0000000000005527.

De Amicis R, Leone A, Foppiani A, Osio D, Lewandowski L, Giustizieri V, Cornelio P, Cornelio F, et al.

Mediterranean Diet and Cognitive Status in Free-Living Elderly: A Cross-Sectional Study in Northern Italy.

J Am Coll Nutr. 2018 Apr 5:1-7. doi: 10.1080/07315724.2018.1442263.

Pavlovic A, Abel K, Barlow CE, Farrell SW, Weiner M, DeFina LF.

The association between serum vitamin d level and cognitive function in older adults: Cooper Center Longitudinal Study.

Prev Med. 2018 Aug;113:57-61. doi: 10.1016/j.ypmed.2018.05.010.

OBÉSITÉ

Albracht-Schulte K, Kalupahana NS, Ramalingam L, Wang S, Rahman SM, Robert-McComb J, et al.

Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update.

J Nutr Biochem. 2018 Feb 27;58:1-16. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.02.012.

Yanai H, Masui Y, Katsuyama H, Adachi H, Kawaguchi A, Hakoshima M, Waragai Y, Harigae T, Sako A.

An Improvement of Cardiovascular Risk Factors by Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids.

J Clin Med Res. 2018 Apr;10(4):281-289. doi: 10.14740/jocmr3362w.

Gao Y, Zheng T, Ran X, Ren Y, Chen T, Zhong L, Yan D, Yan F, Wu Q, Tian H.

Vitamin D and Incidence of Prediabetes or Type 2 Diabetes: A Four-Year Follow-Up Community-Based Study.

Dis Markers. 2018 Mar 18;2018:1926308. doi: 10.1155/2018/1926308.

Upreti V, Maitri V, Dhull P, Handa A, Prakash MS, Behl A. **Effect of oral vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus with coexisting hypovitaminosis D: A parallel group placebo controlled randomized controlled pilot study.**

Diabetes Metab Syndr. 2018 Mar 16. pii: S1871-4021(18)30007-9. doi: 10.1016/j.dsx.2018.03.008.

Cefalo CMA, Conte C, Sorice GP, Moffa S, Sun VA, Cinti F, Salomone E, Muscogiuri G, et al.

Effect of Vitamin D Supplementation on Obesity-Induced Insulin Resistance: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial.

Obesity (Silver Spring). 2018 Apr;26(4):651-657. doi: 10.1002/oby.22132.

MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

Rimm EB, Appel LJ, Chiuve SE, Djoussé L, Engler MB, Kris-Etherton PM, Mozaffarian D, Siscovick DS, Lichtenstein AH; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology.

Seafood Long-Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association.

Circulation. 2018 May 17. pii: CIR.0000000000000574. doi: 10.1161/CIR.0000000000000574.

Elagizi A, Lavie CJ, Marshall K, DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Milani RV.

Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Health: A Comprehensive Review.

Prog Cardiovasc Dis. 2018 Mar 20. pii: S0033-0620(18)30061-6. doi: 10.1016/j.pcad.2018.03.006.

Billingsley HE, Carbone S.

The antioxidant potential of the Mediterranean diet in patients at high cardiovascular risk: an in-depth review of the PREDIMED.

Nutr Diabetes. 2018 Mar 9;8(1):13. doi: 10.1038/s41387-018-0025-1.

INFLAMMATION

Innes JK, Calder PC.

Omega-6 fatty acids and inflammation.

Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2018 May;132:41-48. doi: 10.1016/j.plefa.2018.03.004.

CANCERS

Fuentes NR, Kim E, Fan YY, Chapkin RS.

Omega-3 fatty acids, membrane remodeling and cancer prevention.

Mol Aspects Med. 2018 Apr 12. pii: S0098-2997(17)30138-3. doi: 10.1016/j.mam.2018.04.001.

Trump DL, Aragon-Ching JB.

Vitamin D in prostate cancer.

Asian J Androl. 2018 May-Jun;20(3):244-252. doi: 10.4103/aja.aja_14_18.

Turati F, Carioli G, Bravi F, Ferraroni M, Serraino D, Montella M, Giacosa A, Toffolutti F, Negri E, Levi F, et al. **Mediterranean Diet and Breast Cancer Risk.**

Nutrients. 2018 Mar 8;10(3). pii: E326. doi: 10.3390/nu10030326.

20th International Conference on Lipid Science and Technology (ICLST)

9-10 août 2018

Organisateur : International Conference Research
Lieu : Vancouver, Canada
Site : <https://waset.org/conference/2018/08/vancouver/ICLST>

6th Conference on Sports Nutrition & Fitness

16-17 août 2018

Organisateur : CEN Nutriment Dijon
Lieu : Dublin, Irlande
Site : <https://sportsnutrition.nutritionalconference.com/>

Symposium on Nutrition for the Ageing Brain : moving towards clinical applications

30-31 août 2018

Organisateur : ILSI Europe (International Life Sciences Institute)
Lieu : Madrid, Espagne
Site : <http://ilsi.eu/event/3rd-workshop-on-nutrition-for-the-ageing-brain/>

ESPEN 2018

1-4 septembre 2018

Organisateur : ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism)
Lieu : Madrid, Espagne
Site : <http://www.espen.org/>

NuGOweek 2018 : 15th Edition Mitochondria, Nutrition and Health

3-6 septembre 2018

Organisateur : NuGO
Lieu : Newcastle, Grande-Bretagne
Site : <http://www.nugo.org/nugo-week/nugoweeek-2018/>

59th International Conference on the Bioscience of lipids (ICBL) Lipids fluxes and Metabolism

4-7 septembre 2018

Organisateur : ICBL
Lieu : Helsinki, Finlande
Site : <http://icbl.info/index.php/conference-details/id-59th-icbl-4-7-september-2018-helsinki-finland.html>

Sunflower Oil Production Quality & Applications

5 septembre 2018

Organisateur : International Sunflower Association
Lieu : Edirne, Turquie
Site : <https://isoo-sunoil.org/events/sunflower-oil-production-quality-and-applications-1-1/about-program>

7th European Workshop on Lipid Mediators

12-14 septembre 2018

Organisateur : Université catholique de Louvain
Lieu : Bruxelles, Belgique
Site : <http://workshop-lipid.eu/>

16th Euro Fed Lipid Congress Science Technology and Nutrition in a changing world

16-19 septembre 2018

Organisateur : Euro Fed Lipid (EFL)
Lieu : Belfast, Grande-Bretagne
Site : http://www.eurofedlipid.org/news/2017_10/index.php

Université d'été de Nutrition

18-19 septembre 2018

Organisateur : CRNH (Centre de Recherche en Nutrition Humaine)
Lieu : Clermont-Ferrand
Site : <http://www.univete-crnh-auv.fr/>

NUTRIFORM 2018 : 2^{ème} Congrès International sur les Compléments Alimentaires & Innovations

19-20 septembre 2018

Organisateur : Synadiet
Lieu : Saint-Raphaël, France
Site : <http://www.synadiet.org/evenement/nutriform-business-days-2018>

7th European Lipidomics

26-29 septembre 2018

Organisateur : LipidsMap Consortium
Lieu : Leipzig, Allemagne
Site : <https://home.uni-leipzig.de/elm2018/>

12th World Congress on Polyphenol Applications

26-28 septembre 2018

Organisateur : International Society of Antioxidants in Nutrition & Health (ISANH)
Lieu : Bonn, Allemagne
Site : <https://www.polyphenols-site.com/>

Conférence Benjamin Delessert : place de la méditation de pleine conscience dans la prise en charge des sujets obèses

26 septembre 2018

Organisateur : Institut Benjamin Delessert
Lieu : Paris, France
Site : <http://www.institut-benjamin-delessert.net/fr/conferences/conference-2018/index.html>

1^{ère} Ecole Clinique SFN : les Régimes d'Exclusion, pourquoi ? pour qui ?

27 septembre 2018

Organisateur : Société Française de Nutrition (SFN)
Lieu : Paris, France
Site : <http://sf-nutrition.org/evenements/1ere-ecole-clinique-sfn-regimes-dexclusion-2/>

GERLI 14th Lipidomics Meeting

30 septembre-3 octobre 2018

Organisateur : Groupe d'Etude et de Recherche en Lipidomique (GERLI)
Lieu : Saint Maximin La Sainte-Baume, France
Site : <http://www.gerli.com/congres/>

BENEFIQ 2018 (Rendez-vous International sur les Ingrédients Santé)

2-4 octobre 2018

Organisateur : Université de Laval
Lieu : Québec, Canada
Site : <http://www.benefiq.ca/2018/fr/conference/>

5^{ème} journée régionale de l'Allaitement Maternel

5 octobre 2018

Organisateur : Association Information pour l'Allaitement
Lieu : Lyon, France
Site : <https://info-allaitement.org/journee-allaitement/>

Max Rubner Conference 2018 : Mycotoxins in food : occurrence, biosynthesis, impact, control

8-10 octobre 2018

Organisateur : Max Rubner Conference (MRI)
Lieu : Karlsruhe, Allemagne
Site : <https://www.mri.bund.de/de/ueber-das-mri/veranstaltungen/max-rubner-conference/2018/>

DIETECOM 2018

18-19 octobre 2018

Organisateur : Dietecom
Lieu : Paris, France
Site : <http://www.dietecom.com/index.php/les-conferences-plenieres/>

SISSG 2018 : Oils and Fats, Quality and Authenticity, Technologies and by Products

18-19 octobre 2018

Organisateur : Società Italiana delle Sostanze Grasse (SISSG)
Lieu : Bari, Italie
Site : <http://www.sissg.it/news/>

lipid'nutri⁺