

## L'acide alpha-linolénique, précurseur des oméga-3 : une piste prometteuse vers la prévention des attaques cérébrales.

Face aux accidents vasculaires cérébraux (AVC), il n'existe pas d'autres traitements médicamenteux que la thrombolyse. Celle-ci n'est accessible qu'à 5 % des patients et les AVC demeurent un fardeau socioéconomique important. Parmi les facteurs de risques prépondérants, le vieillissement et l'obésité sont en plein essor dans la population française. Ils sont associés à des déséquilibres nutritionnels, généralement synonymes de carences en acides gras polyinsaturés de type oméga-3. Cet article décrit une piste thérapeutique prometteuse : l'intégration d'une approche nutritionnelle riche en oméga-3 et particulièrement en acide alpha-linolénique dans la prévention et le traitement des attaques cérébrales.

Nicolas Blondeau<sup>(1,2)</sup>, Carine Nguemini<sup>(1,2)</sup>, Catherine Heurteaux<sup>(1,2)</sup>

De nombreuses études épidémiologiques rapportent que la population des pays industrialisés présente des carences en acides gras polyinsaturés (AGPI) oméga-3. Ce déficit d'apport pourrait être un facteur de risque de survenue et/ou d'aggravation de certaines pathologies comme les maladies cardio et neurovasculaires, alors que la consommation régulière d'AGPI oméga-3 pourrait avoir des effets bénéfiques dans ces pathologies. Ces dernières années, l'intérêt des oméga-3 en tant qu'alicaments s'est principalement porté sur les AGPI à longue chaîne, l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docohexaénoïque (DHA) plutôt que sur leur précurseur, l'acide alpha-linolénique (ALA). Les principales raisons de ce choix sont :

- 1) le taux de bioconversion de l'ALA en EPA et DHA est très faible<sup>(1)</sup>;
- 2) les propriétés intrinsèques de l'ALA ne semblent pas clairement identifiées alors qu'il existe de nombreuses données de la littérature qui décrivent les propriétés biophysiques et fonctionnelles de l'EPA et du DHA ;
- 3) l'ALA serait moins efficace que l'association EPA/DHA pour réduire le facteur de risque cardiovasculaire<sup>(1,2)</sup>.

Cependant, dans la lutte contre les accidents vasculaires cérébraux (AVC), qui constituent la troisième cause de mortalité mondiale, l'ALA a des propriétés qui semblent aussi bénéfiques et probablement complémentaires de celles de ses dérivés à longue chaîne. Devant les multiples échecs dans le développement de médicaments contre les AVC, les aliments fonctionnels enrichis en oméga-3 constituent un espoir pour la prévention, voire le traitement des dommages neurovasculaires associés à la génération incontrôlée de radicaux libres. L'objectif de cet article est de montrer comment la recherche apporte des arguments scientifiques en faveur de l'utilisation de l'ALA pour lutter contre les AVC.

### PHYSIOPATHOLOGIE DES ATTAQUES CÉRÉBRALES (ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX)

Les AVC constituent, en France, la première cause de handicap d'origine neurologique chez l'adulte, deuxième cause de mortalité chez les femmes et troisième chez les hommes. Ils affectent environ 150 000 personnes par an, dont le quart décède rapidement après la survenue de l'attaque. Le taux de mortalité à 5 ans s'élève à environ 50 % des patients. Près de 400 000 Français vivent avec les séquelles d'un AVC et plus de 225 000 personnes sont reconnues par l'assurance-maladie comme étant atteintes d'un « AVC invalidant ». Au plan mondial, un AVC se produit toutes les 45 secondes avec une mort toutes les trois minutes<sup>(3)</sup>. L'AVC pose donc un véritable problème d'organisation hospitalière, de prise en charge et de Santé Publique et constitue immanquablement un coût important pour le système de santé<sup>(4)</sup>.

Le seul traitement pharmacologique existant est la lyse intraveineuse du thrombus, ou fibrinolyse. Plus la fibrinolyse est réalisée rapidement après l'attaque cérébrale, plus le traitement est efficace. Sa fenêtre d'intervention étant limitée à 3 heures, elle n'est donc accessible qu'à un très faible pourcentage de patients<sup>(5)</sup>.

Les AVC sont à 80 % d'origine ischémique, c'est-à-dire dus à l'occlusion d'une artère cérébrale par un caillot qui conduit à une interruption ou à une réduction localisée du flux sanguin dans un territoire précis. Le caillot peut, soit se former localement dans une petite artère, soit venir du cœur ou d'une lésion de la paroi d'une des grosses artères cervicales, carotides ou vertébrales.

La physiopathologie de cette hypoperfusion inclut une chute brutale de l'apport en oxygène (hypoxie) et en

nutriments (particulièrement en glucose, ATP, métabolites énergétiques) essentiels à la survie tissulaire. Il s'en suit un phénomène d'excitotoxicité induit par une stimulation accrue des récepteurs au glutamate, acide aminé excitateur majoritaire chez l'homme. Cela conduit à la mort des neurones par nécrose et/ou apoptose [6]. La mise en place de ces voies pathologiques diffère spatio-temporellement et selon le type cellulaire (neuronal *versus* vasculaire, par exemple). Les approches traditionnellement développées par la recherche pharmaceutique visaient à bloquer un maillon de la cascade délétère mise en place pendant l'AVC. Aucune n'a conduit à un candidat médicament validé en clinique, capable de limiter les lésions de l'unité neurovasculaire.

Ce triste constat a incité les chercheurs à examiner de nouvelles stratégies contre les AVC. Le contrôle des facteurs de risques que sont l'hypertension artérielle, le vieillissement, l'obésité, le diabète, le tabac et l'alcool semble s'imposer comme l'axe de prévention à privilégier. Ce contrôle passe impérativement par l'amélioration de l'alimentation et de l'hygiène de vie. Aussi, dans le cadre d'une approche nutritionnelle, le potentiel des oméga-3, et notamment de leur précurseur l'ALA, prend toute son importance.

### LES ACIDES GRAS POLY-INSATURÉS OMÉGA-3

L'ALA (C18:3 n-3) est un acide gras qualifié d'indispensable dans l'alimentation car non synthétisable par l'Homme et précurseur d'acides gras essentiels (AGE) à la vie cellulaire que sont l'EPA (C20:5 n-3) et le DHA (C22:6 n-3). L'organisme humain est en effet capable de synthétiser ces AGE à partir de l'ALA par allongement et désaturation successives de la chaîne carbonée. Cependant, le taux de bioconversion de l'ALA en EPA et DHA dépend du niveau des apports respectifs en ALA et acide linoléique (C18:2 n-6) avec lequel il est en compétition pour sa bioconversion en AGE. En effet, chez les mammifères, les mêmes enzymes (désaturases et élongases) permettent la synthèse des dérivés à longue chaîne oméga-3 tels que l'EPA et le DHA, et oméga-6 comme l'acide arachidonique. Aussi, il est indispensable que l'alimentation apporte les différents oméga-3 [1].

Les données de consommation de la population française indiquent que l'apport en ALA est insuffisant, (0,3 % de l'apport énergétique). Plaidant pour une plus grande diversification des sources de lipides (graisses végétales et animales) de manière à respecter l'équilibre des apports entre les différents acides gras, les experts de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) ont récemment revu à la hausse la part

des lipides dans les apports énergétiques journaliers pour garantir les apports suffisants en AGE [7]. A titre d'exemple, les recommandations pour un homme adulte concernant les apports journaliers en oméga-3 sont les suivantes : ALA (2,2g, soit 1 % AE) et EPA/DHA (500mg). Les sources alimentaires riches en oméga-3 semblent nombreuses, elles n'apportent pas le même type d'oméga-3 en fonction de leur origine. Les poissons, principale source animale apportant de l'EPA/DHA sont souvent dépourvues d'ALA. Au contraire, les sources végétales apportent de l'ALA, mais pas d'EPA/DHA ; les plus riches en ALA sont les huiles de colza, noix et lin (de 9 à 50 % d'ALA par rapport aux acides gras totaux). En termes d'équilibre oméga-6/oméga-3 et d'opportunité de consommation quotidienne la plus intéressante est l'huile de colza avec un ratio voisin de 2,5.

### OMÉGA-3, ALA ET AVC

Notre équipe de recherche est spécialisée dans la recherche thérapeutique contre les AVC et la mort neuronale de type ischémique. Notre intérêt pour les oméga-3 dans les AVC a d'abord résulté de leur capacité à activer le canal potassique TREK-1 qui est considéré comme une cible moléculaire prometteuse pour élaborer de nouvelles stratégies de neuroprotection [8]. L'électrophysiologie a révélé que l'ALA et ses dérivés à longue chaîne EPA et DHA activent fortement ce canal et hyperpolarisent les cellules [9]. Dans plusieurs modèles *in vitro* de culture neuronale, l'application d'oméga-3 (ALA et DHA) permet de contrôler les dépolarisations neuronales létales associées à l'excitotoxicité du glutamate, mécanisme majeur de la dégénérescence neuronale induite par les AVC [10,11]. Cela passerait à la fois par le blocage des conductances calcique et sodique et par l'activation d'une conductance potassique sous-jacente à l'activation du canal TREK-1, dont la présence est requise pour que l'ALA exerce une quelconque protection contre l'ischémie [12]. Comparativement, les AGPI oméga-6 comme l'acide linoléique (18:2 $\omega$ -6) et son dérivé l'acide arachidonique (20:4 $\omega$ -6) sont d'une moins grande efficacité dans l'activation de ces canaux potassiques. Les acides gras saturés comme l'acide palmitique (C16:0), l'acide stéarique (C20:0) et l'acide arachidique (C20:0) n'ont, quant à eux, aucun effet.

Dans des modèles animaux présentant les mêmes caractéristiques que les pathologies ischémique et épileptique humaines, l'injection aigüe d'ALA protège le cerveau de l'ischémie télencéphalique globale (conséquence cérébrale d'un infarctus du myocarde) et des crises épileptiques,

- [1] J.T. Brenna, N. Salem, Jr., A.J. Sinclair, and S.C. Cunnane. **alpha-Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans.** Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2009. 80(2-3): p. 85-91.
- [2] G.C. Burdge and P.C. Calder. **Dietary alpha-linolenic acid and health-related outcomes: a metabolic perspective.** Nutr Res Rev, 2006. 19(1): p. 26-52.
- [3] W. Rosamond, K. Flegal, K. Furie, A. Go, K. Greenlund, N. Haase, S.M. Hailpern, M. Ho, V. Howard, B. Kissela, S. Kittner, D. Lloyd-Jones, M. McDermott, J. Meigs, C. Moy, G. Nichol, C. O'Donnell, V. Roger, P. Sorlie, J. Steinberger, T. Thom, M. Wilson, and Y. Hong. **Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee.** Circulation, 2008. 117(4): p. e25-146.
- [4] J.F. Spieler, J.L. Lanoe, and P. Amarenco. **Costs of stroke care according to handicap levels and stroke subtypes.** Cerebrovasc Dis, 2004. 17(2-3): p. 134-42.
- [5] NINDS. **Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group.** N Engl J Med, 1995. 333(24): p. 1581-7.
- [6] M. Endres and U. Dirnagl. **Ischemia and stroke.** Adv Exp Med Biol, 2002. 513: p. 455-73.
- [7] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. **Avis de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments relatif à l'actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras - Maisons-Alfort: Afssa; 2010**
- [8] C. Heurteaux and N. Blondeau. **Le rôle majeur du canal potassique TREK-1 dans la protection neuronale induite par les oméga-3.** Oléagineux, Corps Gras, Lipides (OCL, Paris), 2005. 12(1): p. 68-77.
- [9] M. Fink, F. Lesage, F. Duprat, C. Heurteaux, R. Reyes, M. Fosset, and M. Lazdunski. **A neuronal two P domain K+ channel stimulated by arachidonic acid and polyunsaturated fatty acids.** Embo J, 1998. 17(12): p. 3297-308.
- [10] N. Blondeau, C. Nguemini, D.N. Debruyne, M. Piens, X. Wu, H. Pan, X. Hu, C. Gandin, R.H. Lipsky, J.C. Plumier, A.M. Marini, and C. Heurteaux. **Subchronic alpha-linolenic acid treatment enhances brain plasticity and exerts an antidepressant effect: a versatile potential therapy for stroke.** Neuropsychopharmacology, 2009. 34(12): p. 2548-59.
- [11] J. Lauritzen, N. Blondeau, C. Heurteaux, C. Widmann, G. Romey, and M. Lazdunski. **Polyunsaturated fatty acids are potent neuroprotectors.** Embo J, 2000. 19(8): p. 1784-93.
- [12] C. Heurteaux, N. Guy, C. Laigle, N. Blondeau, F. Duprat, M. Mazza, L. Lang-Lazdunski, C. Widmann, M. Zanzouri, G. Romey, and M. Lazdunski. **TREK-1, a K+ channel involved in neuroprotection and general anesthesia.** Embo J, 2004. 23(13): p. 2684-95.
- [13] N. Blondeau, C. Widmann, M. Lazdunski, and C. Heurteaux. **Polyunsaturated fatty acids induce ischemic and epileptic tolerance.** Neuroscience, 2002. 109(2): p. 231-41.
- [14] N. Blondeau, O. Petraut, S. Manta,

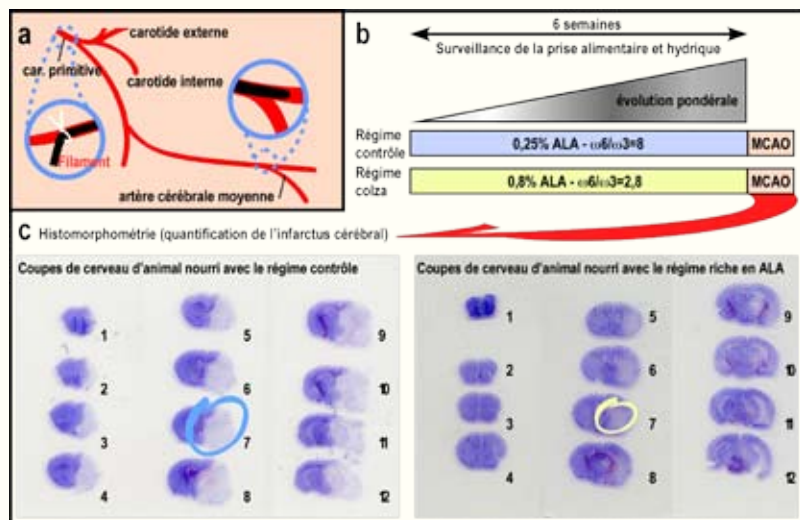
une conséquence souvent associée aux AVC [8, 11, 13]. Les oméga-3 apportent une protection cérébrale par une action directe sur les neurones, qui n'exclut en rien l'hypothèse d'un bénéfice sur le compartiment vasculaire. En effet, l'AVC altère aussi les fonctions vasculaires, comme le tonus et la capacité de l'artère endommagée à se vasodilater et donc à permettre la reperfusion du tissu cérébral. La mesure du flux sanguin par laser Doppler a révélé que les injections d'une dose neuroprotectrice d'ALA ou de DHA augmentent le débit sanguin cérébral chez les rongeurs, ce qui n'est pas le cas des acides gras saturés. Les oméga-3 agissent sur le tonus artériel et *ex vivo* induisent des vasodilatations de plus de 50 % de l'artère basilaire [14]. Cet effet est spécifique des artères de résistance et n'existe pas sur la carotide, expliquant l'absence d'effet systémique sur la pression artérielle [14, 15]. Aussi les oméga-3 ont un effet bénéfique sur l'intégralité du compartiment neurovasculaire, contrairement à la plupart des molécules chimiques neuroprotectrices ne ciblant que les neurones qui ont connu des échecs en clinique. Bien que la plupart des travaux sur les oméga-3 dans les pathologies neurologiques portent sur l'effet de l'EPA/DHA, Shimokawa et coll. ont montré en 1988 qu'un régime enrichi en huile de graine de périlla (60 % ALA) augmente l'espérance de vie des rats hypertendus à haut risque de survenue d'AVC, en comparaison à un régime riche en acide linoléique [16]. Il est donc concevable que l'ALA ait un rôle bénéfique contre les AVC, d'autant qu'en 1995 une étude sur 192 patients révèle qu'une augmentation des taux plasmatiques d'ALA est corrélée à une réduction des risques d'AVC [17].

Aussi, nous avons cherché à établir un post-traitement basé sur l'ALA et compatible avec un scénario hospitalier (type d'AVC et délai d'intervention). Chez l'Homme, l'occlusion de l'artère sylvienne est responsable d'environ 70 % des AVC et nous avons étudié les effets de l'ALA dans un modèle animal reproduisant cet accident ischémique focal. Le modèle murin consiste en l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne (MCAO) par l'introduction intraluminaire d'un filament en nylon (FIGURE 1a). Dans ce modèle, l'injection intraveineuse d'ALA est effective jusqu'à 6 heures après la survenue de l'AVC et aussi efficace en terme de réduction de la lésion neuronale qu'un neuroprotecteur prescrit dans la sclérose en plaque amyotrophique, le riluzole. Cependant, un post-traitement par injection unique n'apporte pas de bénéfice à long terme et seul un post-traitement au long cours avec plusieurs injections d'ALA améliore d'un facteur 3 le taux de survie des animaux un mois après la survenue de l'AVC [18]. Un pré-traitement chronique d'ALA réduit l'infarctus post-ischémique à 24 heures après une MCAO [19].

La nécessité d'injecter de l'ALA de façon chronique suggère que la protection induite par l'ALA n'est pas exclusivement basée sur sa capacité à réduire l'excitotoxicité, phénomène transitoire ayant lieu quelques heures après l'ischémie. Nos travaux réalisés depuis les années 2000 ont montré que les oméga-3 pouvaient stimuler des voies de protection endogènes [13, 19, 20]. Aussi, décrire des effets propres au traitement subchronique d'ALA présentait une avancée majeure. Ces effets à long terme sont liés à la capacité de l'ALA à favoriser la plasticité neuronale, qui contribue

FIGURE 1

a) Le modèle murin d'accident vasculaire cérébral consiste en l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne (MCAO) par l'introduction intraluminaire d'un filament en nylon. (Car. = Carotide). b) Schéma explicatif du protocole expérimental. c) Analyse histomorphométrique par la coloration au crésyl violet (marqueur spécifique des corps de Nissl). Les lésions ischémiques sont étudiées selon 12 niveaux stéréotaxiques annotés comme suit : 1 : Quatre lobes, 2 : Réunion des feuillets, 3 : Apparition du corps calleux, 4 : Apparition du striatum, 5 : Réunion des corps calleux, 6 : Commissure cérébrale, 7 : Réunion de la commissure - corps calleux, 8 : Apparition de l'hippocampe, 9 : Développement de l'hippocampe, 10 : Hippocampe inférieur, 11 : Hippocampe entier, 12 : Apparition du tronc cérébral.



V. Giordanengo, P. Gounon, R. Bordet, M. Lazdunski, and C. Heurteaux. Polyunsaturated fatty acids are cerebral vasodilators via the TREK-1 potassium channel. *Circ Res*, 2007. 101(2): p. 176-84.

[15] A. Garry, B. Fromy, N. Blondeau, D. Henrion, F. Brau, P. Gounon, N. Guy, C. Heurteaux, M. Lazdunski, and J.L. Saumet. Altered acetylcholine, bradykinin and cutaneous pressure-induced vasodilation in mice lacking the TREK1 potassium channel: the endothelial link. *EMBO Rep*, 2007. 8(4): p. 354-9.

[16] T. Shimokawa, A. Moriuchi, T. Hori, M. Saito, Y. Naito, H. Kabasawa, Y. Nagae, M. Matsubara, and H. Okuyama. Effect of dietary alpha-

linolenate/linoleate balance on mean survival time, incidence of stroke and blood pressure of spontaneously hypertensive rats. *Life Sci*, 1988. 43(25): p. 2067-75.

[17] J.A. Simon, J. Fong, J.T. Bernert, Jr., and W.S. Browner. Serum fatty acids and the risk of stroke. *Stroke*, 1995. 26(5): p. 778-82.

[18] C. Heurteaux, C. Laigle, N. Blondeau, G. Jarretou, and M. Lazdunski. Alpha-linolenic acid and riluzole treatment confer cerebral protection and improve survival after focal brain ischemia. *Neuroscience*, 2006. 137(1): p. 241-51.

[19] N. Blondeau and C. Heurteaux. [Cerebral tolerance: a promising

choice towards new treatments for neurologic diseases]. *Med Sci (Paris)*, 2004. 20(12): p. 1109-14.

[20] N. Blondeau, C. Widmann, M. Lazdunski, and C. Heurteaux. Activation of the nuclear factor-kappaB is a key event in brain tolerance. *J Neurosci*, 2001. 21(13): p. 4668-77.

[21] C. Nguemni, B. Delplanque, C. Rovere, N. Simon-Rousseau, C. Gandin, G. Agnani, J.L. Nahon, C. Heurteaux, and N. Blondeau. Dietary supplementation of alpha-linolenic acid in an enriched rapeseed oil diet protects from stroke. *Pharmacol Res*, 2010. 61(3): p. 226-33.

[22] O. Bas, A. Songur, O. Sahin, H. Mollaoglu, O.A. Ozen, M. Yaman, O. Eser, H. Fidan, and M. Yagmurca. The protective effect of fish n-3 fatty acids on cerebral ischemia in rat hippocampus. *Neurochem Int*, 2007. 50(3): p. 548-54.

[23] J.S. Fernandes, M.A. Mori, R. Ekuni, R.M. Oliveira, and H. Milani. Long-term treatment with fish oil prevents memory impairments but not hippocampal damage in rats subjected to transient, global cerebral ischemia. *Nutr Res*, 2008. 28(11): p. 798-808.

[24] O.A. Ozen, M. Cosar, O. Sahin, H. Fidan, O. Eser, H. Mollaoglu, O. Alkoc, M. Yaman, and A. Songur. The protective effect of fish n-3

fatty acids on cerebral ischemia in rat prefrontal cortex. *Neuro Sci*, 2008. 29(3): p. 147-52.

[25] H. Plamondon and M.C. Roberge. Dietary PUFA supplements reduce memory deficits but not CA1 ischemic injury in rats. *Physiol Behav*, 2008. 95(3): p. 492-500.

REMERCIEMENTS

Les travaux conduits sur ce sujet par notre groupe de recherche ont reçu des soutiens financiers de l'Organisation Nationale Interprofessionnelle des Oléagineux (ONIDOL), du Groupe Lipides et Nutrition (GLN) et de la Fondation Cœur et Artères. Les auteurs remercient aussi le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) pour son soutien.

à la réparation du cerveau après un AVC. En effet, ce traitement subchronique d'ALA, par voie parentérale, augmente par lui-même la neurogenèse et la synaptogenèse. Ces phénomènes sont corroborés par l'expression de protéines impliquées dans les fonctions synaptiques. En effet, le traitement induit l'expression de la synaptobrevine VAMP-2 (Vesicle-Associated Membrane Protein 2) et de la SNAP-25 (Synaptosomal-Associated Protein 25), protéines impliquées dans l'arrimage des vésicules à la zone active. La synaptophysine-1, protéine intégrale de la membrane vésiculaire qui participe à la création du pore de fusion permettant la libération de neurotransmetteurs est aussi induite, de même que l'expression des transporteurs vésiculaires du glutamate VGLUT-1 et 2. Ces effets sont aussi corrélés à une augmentation du facteur neurotrophique BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) dans le cerveau des souris traitées, dans des cellules souches neurales et des cultures d'hippocampe *in vitro*. En plus des effets protecteurs du compartiment neurovasculaire, la supplémentation parentérale en ALA stimule des mécanismes impliqués dans la régénération et la récupération capables de contrecarrer l'effet des lésions neuronales.

La supplémentation parentérale ne pouvant s'appliquer en prévention, nous nous sommes naturellement orientés vers une approche nutritionnelle à base d'une huile végétale riche en ALA, telle que l'huile de colza (9 % ALA) en visant le même niveau de protection cérébrale que celui observé avec des injections chroniques d'ALA. Pour cela, nous avons étudié l'effet dose de l'ALA apporté par des régimes dont l'unique source de lipides était l'huile de colza. Nous avons d'abord défini un protocole standardisé, en surveillant divers paramètres comme la prise de poids et le comportement alimentaire (FIGURE 1b). Ainsi, un régime apportant 0,8 % d'ALA avec un ratio  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 égal à 2,8 sur une durée de 6 semaines réduit l'infarctus cérébral, principalement au niveau cortical (FIGURE 1c et 2a). Ce régime réduit d'un facteur 3 le taux de mortalité et augmente

la probabilité de reperfusion spontanée après l'accident ischémique focal [21]. Le régime diminue aussi la peroxydation lipidique et le stress oxydant associés à l'attaque cérébrale (FIGURE 2b). En d'autres termes, les bénéfices obtenus sont comparables à ceux de la supplémentation parentérale et surpasseraient ceux obtenus par la supplémentation en huile de poisson riche en EPA/DHA qui restent controversés. En effet, les régimes enrichis en EPA/DHA semblent réduire le stress oxydant et améliorer la récupération fonctionnelle sans pour autant diminuer les dommages neuronaux [22-25]. Comme le souligne le dernier rapport de l'ISSFAL, l'ALA fourni par l'alimentation n'est pas suffisamment converti en DHA, ainsi la protection qui lui est associée ne semble pas passer par la bioconversion de l'ALA en EPA/DHA. L'ensemble des études précliniques met en lumière la valeur préventive sur l'AVC d'une supplémentation en ALA, notamment par une approche nutritionnelle chronique basée sur la consommation de régimes comportant de l'huile de colza pendant au moins 6 semaines.

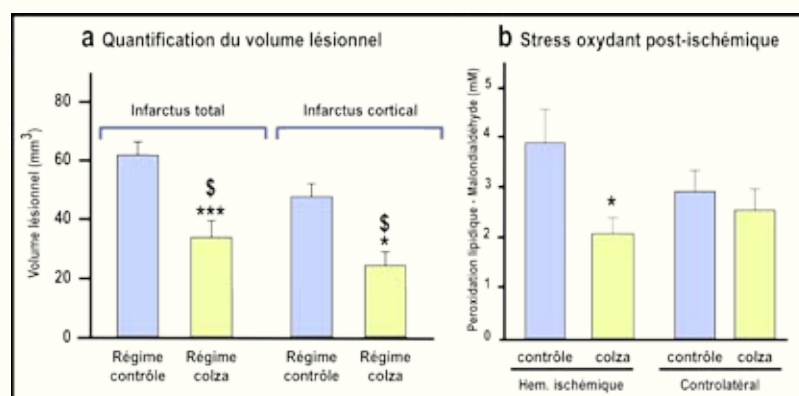
## CONCLUSION

Les neuroprotecteurs classiques ont connu des échecs en essais cliniques contre les AVC. La recherche s'est orientée alors vers des molécules agissant sur l'intégralité du compartiment neurovasculaire et sur des mécanismes protecteurs échelonnés dans le temps, capables de contrecarrer les différentes voies pathologiques. L'ALA répondrait à ces critères de molécule pléiotrope capable à la fois de bloquer les cascades délétères dans les neurones, de stimuler la fonction vasculaire et de stimuler les mécanismes de défense et de récupération. Pour les pathologies neurovasculaires, l'évolution de nos connaissances souligne l'intérêt nutritionnel de l'ALA et ses bénéfices pléiotropes devraient conduire la communauté scientifique et médicale à s'intéresser au précurseur des oméga-3 dans d'autres pathologies neurologiques.

### FIGURE 2

a) Quantification du volume lésionnel. Le régime colza apportant 0,8 % d'ALA et avec un ratio  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 nettement inférieur à 5 sur une durée de 6 semaines réduit l'infarctus cérébral.

b) Mesure du stress oxydant post-ischémique. Le régime diminue aussi la peroxydation lipidique, reflet du stress oxydant, dans le cortex cérébral de l'hémisphère ischémié par l'attaque cérébrale. L'AVC ne modifie pas la peroxydation lipidique de l'hémisphère controlatéral. La peroxydation lipidique est évaluée par l'apparition de malondialdéhyde. (Hem. = Hémisphère).



Contact : Claudie Gestin - Tél : 33 (0)5 56 36 00 44

Organisation nationale interprofessionnelle des graines et fruits oléagineux  
12, avenue George V - 75008 PARIS - FRANCE

Institut des Corps Gras

11 rue G. Monge - Parc Industriel Bersol 2 - 33600 PESSAC - FRANCE

## CANCER

Buttar NS, DeMars CJ, Lomber G, Rizvi S, Bonilla-Velez J, Achra S, Rashtak S, Wang KK, Fernandez-Zapico ME, Urrutia R.

**Distinct role of Kruppel-like factor 11 in the regulation of prostaglandin E2 biosynthesis.**

J Biol Chem. 2010 Apr 9;285(15):11433-44.

Sauane M, Su ZZ, Dash R, Liu X, Norris JS, Sarkar D, Lee SG, Allegood JC, Dent P, Spiegel S, Fisher PB.

**Ceramide plays a prominent role in MDA-7/IL-24-induced cancer-specific apoptosis.**

J Cell Physiol. 2010 Mar;222(3):546-55.

Ooi LL, Zhou H, Kalak R, Zheng Y, Conigrave AD, Seibel MJ, Dunstan CR.

**Vitamin D deficiency promotes human breast cancer growth in a murine model of bone metastasis.**

Cancer Res. 2010 Mar 1;70(5):1835-44.

Dimri M, Bommi PV, Sahasrabudde AA, Khandekar JD, Dimri GP.

**Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids suppress expression of EZH2 in breast cancer cells.**

Carcinogenesis. 2010 Mar;31(3):489-95.

Gleissman H, Yang R, Martinod K, Lindskog M, Serhan CN, Johnsen JJ, Kogner P.

**Docosahexaenoic acid metabolome in neural tumors: identification of cytotoxic intermediates.**

FASEB J. 2010 Mar;24(3):906-15.

## DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE

Levezuel N, Delcourt C, Zerbib J, Dollfus H, Kaplan J, Benlian P, Coscas G, Souied EH, Soubrane G.

**Epidemiology of age related macular degeneration.**

J Fr Ophtalmol. 2009 Jun;32(6):440-51.

Malek G, Hu P, Wielgus A, Dwyer M, Cousins S.

**PPAR Nuclear Receptors and Altered RPE Lipid Metabolism in Age-Related Macular Degeneration.**

Adv Exp Med Biol. 2010, 664:429-36.

Curcio CA, Johnson M, Huang JD, Rudolf M.

**Apolipoprotein B-containing lipoproteins in retinal aging and age-related macular degeneration.**

J Lipid Res. 2010 Mar;51(3):451-67.

## OBÉSITÉ

Chavez JA, Summers SA.

**Lipid oversupply, selective insulin resistance, and lipotoxicity: molecular mechanisms.**

Biochim Biophys Acta. 2010 Mar;1801(3):252-65.

Hernandez TL, Sutherland JP, Wolfe P, Allian-Sauer M, Capell WH, Talley ND, Wyatt HR, Foster GD, Hill JO, Eckel RH.

**Lack of suppression of circulating free fatty acids and hypercholesterolemia during weight loss on a high-fat, low-carbohydrate diet.**

Am J Clin Nutr. 2010 Mar;91(3):578-85.

Carpentier AC, Bourbonnais A, Frisch F, Giacca A, Lewis GF.

**Plasma nonesterified Fatty Acid intolerance and hyperglycemia are associated with intravenous lipid-induced impairment of insulin sensitivity and disposition index.**

J Clin Endocrinol Metab. 2010 Mar;95(3):1256-64.

Burns RN, Moniri NH.

**Agonism with the omega-3 fatty acids alpha-linolenic acid and docosahexaenoic acid mediates phosphorylation of both the short and long isoforms of the human GPR120 receptor.**

Biochem Biophys Res Commun. 2010 Jun 11;396(4):1030-5.

Tai CC, Ding ST.

**N-3 polyunsaturated fatty acids regulate lipid metabolism through several inflammation mediators: mechanisms and implications for obesity prevention.**

J Nutr Biochem. 2010 May;21(5):357-63.

## NEUROLOGIE

Posse de Chaves E, Sipione S.

**Sphingolipids and gangliosides of the nervous system in membrane function and dysfunction.**

FEBS Lett. 2010 May 3;584(9):1748-59.

Brand A, Crawford MA, Yavin E.

**Retailoring docosahexaenoic acid-containing phospholipid species during impaired neurogenesis following omega-3 alpha-linolenic acid deprivation.**

J Neurochem. 2010 Jun 16.

McNamara RK.

**DHA deficiency and prefrontal cortex neuropathology in recurrent affective disorders.**

J Nutr. 2010 Apr;140(4):864-8.

Hsu MJ, Sheu JR, Lin CH, Shen MY, Hsu CY.

**Mitochondrial mechanisms in amyloid beta peptide-induced cerebrovascular degeneration.**

Biochim Biophys Acta. 2010 Mar;1800(3):290-6.

## MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM.

**Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease.**

Am J Clin Nutr. 2010 Mar;91(3):535-46.

Mozaffarian D, Micha R, Wallace S.

**Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.**

PLoS Med. 2010 Mar 23;7(3):e1000252.

de Goede J, Geleijnse JM, Boer JM, Kromhout D, Verschuren WM.

**Marine (n-3) fatty acids, fish consumption, and the 10-year risk of fatal and nonfatal coronary heart disease in a large population of Dutch adults with low fish intake.**

J Nutr. 2010 May;140(5):1023-8.

Rajaram S, Connell KM, Sabaté J.

**Effect of almond-enriched high-monounsaturated fat diet on selected markers of inflammation: a randomised, controlled, crossover study.**

Br J Nutr. 2010 Mar;103(6):907-12.

Contact : Claudie Gestin - Tél : 33 (0)5 56 36 00 44

Organisation nationale interprofessionnelle des graines et fruits oléagineux  
12, avenue George V - 75008 PARIS - FRANCE

Institut des Corps Gras

11 rue G. Monge - Parc Industriel Bersol 2 - 33600 PESSAC - FRANCE

## GERLI - 7<sup>ème</sup> Congrès de Lipidomique

« *Lipides dans tous les états* »

**3-6 octobre 2010**

Lieu : Anglet-Biarritz, France  
Organisateur : GERLI  
Site : [www.gerli.com](http://www.gerli.com)

## Salon International de l'Alimentation : SIAL 2010

**17-21 octobre 2010**

Lieu : Paris Nord-Villepinte, France  
Organisateur : SIAL  
Site : [www.sial.fr](http://www.sial.fr)

## IDOF 2010 – 1<sup>st</sup> International Diabetes and Obesity Forum

**21-23 octobre 2010**

Lieu : Athènes, Grèce  
Site : [www.idof2010.com](http://www.idof2010.com)

## NUCE 2010: Nutraceutical, cosmeceutical and functional foods & drinks

**26-28 octobre 2010**

Lieu : Milan, Italie  
Site : [www.nuce.pro](http://www.nuce.pro)

## Hot Topic Conference Cancer & Obesity

**28-30 octobre 2010**

Lieu : Valence, Espagne  
Organisateurs : IASO, UICC, WCRF International  
Site : <http://www.cancerandobesity.org/index.htm>

## Mini-symposium on Lipids in a Developmental Perspective

**8-9 novembre 2010**

Lieu : Bergen, Norvège  
Organisateur : NIFES, Nasjonalt institutt for ernærings- og sjømatforskning  
Email : [postmottak@nifes.no](mailto:postmottak@nifes.no)

## Lipides alimentaires & inflammation

**9 novembre 2010**

Lieu : Paris, France  
Organisateur : GLN - Groupe Lipides Nutrition  
Email : [gln@fncg.fr](mailto:gln@fncg.fr)

## 2010 EUPHA Conference : 3<sup>rd</sup> European Public Health Conference

**10-13 novembre 2010**

Lieu : Amsterdam, Pays-Bas  
Site : [www.eupha.org](http://www.eupha.org)

## Health Ingredients Europe : HIE 2010

**16-18 novembre 2010**

Lieu : Madrid, Espagne  
Site : [www.hieurope.ingredientsnetwork.com](http://www.hieurope.ingredientsnetwork.com)

## CIAA Congress 2010

**18- 19 novembre 2010**

Lieu : Bruxelles, Belgique  
Organisateur : CIAA  
Site : [www.ciaacongress2010.eu](http://www.ciaacongress2010.eu)

## 7<sup>th</sup> Practical Short Course on Functional Oils

*Omega-3 Fatty Acids: Market Trends, Nutrition & Health, Utilization in Food Systems*

**18-19 novembre 2010**

Lieu : Madrid, Espagne  
<http://www.smartshortcourses.com>

## IV Congress of the International Society of Nutrigenetics/ Nutrigenomics - ISNN

**18-20 novembre 2010**

Lieu : Pamplone, Espagne  
Site : [www.isnn2010navarra.com](http://www.isnn2010navarra.com)

## 8<sup>th</sup> Euro Fed Lipid Congress : «Oils, Fats and Lipids: Health & Nutrition, Chemistry & Energy»

**21-24 novembre 2010**

Lieu : Munich, Allemagne  
Organisateur : EuroFedLipid  
Site : [www.eurofedlipid.org](http://www.eurofedlipid.org)

## Conférence IFN : Alimentation et pesticides

**23 novembre 2010**

Lieu : Paris, France  
Organisateur : Institut Français pour la Nutrition  
Site : [www.ifn.asso.fr](http://www.ifn.asso.fr)

## 30<sup>th</sup> annual meeting of the Belgian Society of Intensive Care Medicine

*Endocrinology, metabolism and nutrition in the ICU*

**3 décembre 2010**

Lieu : Liège, Belgique  
Email : [pdamas@chu.ulg.ac.be](mailto:pdamas@chu.ulg.ac.be)

## 8<sup>èmes</sup> Journées Francophones de Nutrition (JFN 2010)

**8-10 décembre 2010**

Lieu : Lille, France  
Organisateur : Société Française de Nutrition  
Site : [www.jfn2010.com](http://www.jfn2010.com)

## Colloque IFN : Alimentation et développement durable

**14 décembre 2010**

Lieu : Paris, France  
Organisateur : Institut Français pour la Nutrition  
Site : [www.ifn.asso.fr](http://www.ifn.asso.fr)

# lipid'nutri<sup>+</sup>