

# L'huile de Calanus, une forme innovante d'oméga-3

---

Les acides gras  
de troisième génération

**DANGER**



**LE PHOTOCOPIAGE  
TUE LE LIVRE**

Ce pictogramme mérite une explication. Son objet est d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, particulièrement dans le domaine de l'édition technique et universitaire, le développement massif du PHOTOCOPIAGE.

Nous rappelons à nos lecteurs français que le Code de la propriété intellectuelle du 1<sup>er</sup> juillet 1992 interdit en effet expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droits. Or, cette pratique s'est généralisée dans les établissements d'enseignement supérieur, provoquant une baisse brutale des achats de livres et de revues, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que toute reproduction, partielle ou totale, de la présente publication est interdite sans autorisation, en France, du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris) et en Belgique, de Reprobél (rue du Prince Royal 87 B-1050 Bruxelles).



**MEDICATRIX © marco pietteur, éditeur**

ISBN 978-2-87211-166-4

Dépôt légal: 2023/5053/E2

22, route des Fagnes – B-4190 Ferrières (Belgique)

Tél. : + 32 (0) 4 365 27 29 – Fax: + 32 (0) 4 341 29 21

Courriel: [infos@mpéditions.be](mailto:infos@mpéditions.be)

Toute reproduction, adaptation, représentation ou traduction, même partielle, du présent ouvrage, sous la forme de textes imprimés, de microfilms, de photographies, de photocopies ou de tout autre moyen chimique, informatique, électronique ou mécanique ne peut être réalisée sans l'autorisation écrite de l'éditeur.

Tous droits réservés pour tous pays  
y compris les états de l'ex-URSS et la Chine.



Fabien PIASCO

# L'huile de Calanus, une forme innovante d'oméga-3

---

Les acides gras  
de troisième génération

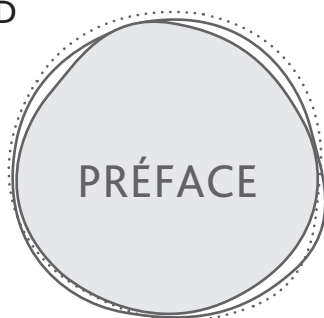
Préface du Dr Philippe DAVID  
Nutrithérapeute

– 3<sup>e</sup> édition –

**MedicatriX**



Préface du Dr Philippe DAVID  
Nutrithérapeute



L'huile de Calanus: acides gras de troisième génération. Plus qu'une révolution une évolution dans la thérapeutique anti-inflammatoire et protectrice des fonctions vitales de l'organisme.

Les acides gras, oméga-3 et oméga-6 sont essentiels pour la construction, le renouvellement et le bon fonctionnement des cellules de notre corps *via* la qualité des membranes auxquelles ces acides participent. Ils contribuent à optimiser les fonctions physiologiques de la cellule et de son contenu, et constituent le substrat des doubles membranes bi-phospholipidiques qui enrobent tous les constituants de la cellule humaine normale. Nous fabriquons cinq millions de cellules par seconde. C'est la raison pour laquelle nous devons consommer, par vingt-quatre heures, un demi kilo de fruits et légumes puisque l'on retrouve essentiellement ces oméga-3 et oméga-6 dans ces derniers sous forme de 18 atomes de carbone. Les oméga-3 et oméga-6 constituent ensemble les nonante pourcents des membranes de la cellule telle une double carrosserie concentrique constituant aussi l'emballage de chaque participant intracellulaire tel que le noyau et les mitochondries. Le rapport d'acides gras polyinsaturés oméga-6 et oméga-3 doit être constant

dans la composition de chaque membrane, la littérature scientifique étant unanime pour proposer que ce rapport devrait idéalement se situer aux alentours de trois pour un. Pour toute consommation de trois oméga-6, on devrait dès lors consommer un oméga-3. Une augmentation de ce rapport en faveur des acides gras oméga-6 va créer des cascades inflammatoires. Cascades inflammatoires favorisant quant à elles toutes les maladies de civilisations actuelles que sont les maladies cardiovasculaires, les cancers, les maladies inflammatoires, les maladies dégénératives, les maladies auto-immunes et les allergies. Il est donc important dans un premier temps de bien comprendre l'importance de s'assurer un apport suffisant d'oméga 3 *via* son alimentation ou à défaut *via* une supplémentation adéquate afin de contrecarrer la consommation excessive d'oméga-6. Dans un deuxième temps, il est essentiel de comprendre la biodisponibilité de ces oméga-3 et oméga-6. Les oméga-3 et oméga-6, en C18, quand ils sont transformés au niveau du foie, peuvent aller jusqu'à 20 à 22 atomes de carbone, appelés écosanoïdes. Le corps humain, comme tout le système animal vivant, dispose d'une artillerie de molécules très anti-inflammatoires que sont les oméga-3 possédant 20 et 22 atomes de carbones, bien plus anti-inflammatoires que sous leurs formes moléculaires C18. Ces acides gras ne peuvent être synthétisés par l'humain en quantité suffisante, au vu des capacités très restrictives du foie de synthétiser ces C20 et C22 à partir des C18 extraits du monde végétal. En Europe, une personne sur un million est capable de faire cette transformation. Dans des circonstances normales, notre foie est certes en état de transformer une petite quantité d'ALA en EPA et DHA, mais dans la pratique, cette transformation échoue très souvent pour un grand nombre de raisons. Premièrement, notre foie, hangar contenant entre autres nos «poubelles» se trouve le plus souvent saturé de toxines et autres excès toxiques

de notre alimentation déséquilibrée, auxquelles s'ajoutent alors les xénobiotiques qui sont les substances « polluantes » étrangères à notre corps. Deuxièmement, le foie des personnes âgées et des tous petits enfants a perdu ou n'a pas encore sa maturité, c'est-à-dire la capacité de transformer les oméga-3 végétaux, classiquement rencontrés dans notre alimentation quotidienne, en écosanoïdes ou oméga-3 marins. Troisièmement, notre alimentation occidentale est beaucoup trop riche voire excessive en apport quotidien d'oméga-6. Notre foie va donc s'offrir au plus offrant et synthétiser une déferlante d'écosanoïdes (oméga-6) : l'acide arachidonique ou prostaglandine de guerre (PGE2). L'apport d'oméga-3, surtout en quantité conséquente, a l'avantage de contrecarrer l'excès d'oméga-6 et les réactions inflammatoires en découlant. Il est donc essentiel de les utiliser à titre préventif primaire surtout lorsque l'on sait que l'on vit déjà « dangereusement » au vu des aspects préalablement cités. Il convient d'autant plus de les utiliser à des fins curatives lorsque l'on est déjà sujet à une ou diverses pathologies qui sont toujours la résultante d'un phénomène inflammatoire chronique couplé à d'autres réactions cellulaires. Tout au long de notre vie, nous pouvons ou devons donc optimiser nos capacités anti-inflammatoires en nous complétant impérieusement et quotidiennement en oméga-3 à longues chaînes, directement sous formes d'atomes de carbone 20 ou 22, issus ou extraits de l'huile de poissons. Il s'agit là dès lors de la première recommandation raisonnée. La deuxième recommandation, et c'est là même que se trouverait la réelle révolution, serait l'utilisation d'oméga-3 sous une forme hautement bioactive, disponible dans l'huile de Calanus. Alors que les oméga-3 à longues chaînes « classiques », entendu issus de l'huile de poisson ou du krill, se présentent sous forme de triglycérides, d'esters éthyliques et de phospholipides, l'huile de Calanus se présente sous forme

d'esters de cire. Cette forme serait extrêmement bien plus bio disponible, donc mieux absorbée qualitativement et quantitativement pour l'appareil humain. Ce phénomène sera notamment mis en exergue dans les pages suivantes de cet ouvrage. La complémentation en oméga-3 sous cette forme spécifique représenterait dès lors une artillerie de molécules anti-inflammatoires d'une qualité précédemment inégalée pour se protéger du phénomène de l'inflammation, tueur silencieux.

Dr Philippe David



### Dr Philippe David

(Nutrithérapeute)

Boulevard Piercot 33/13 • 4000 Liège, Belgique

Le Dr Philippe David (Paris, Liège) a été tôt dans son enfance confronté à des pathologies chroniques et cancers turpides. Diplômé en 1975 de la Faculté de Médecine de Liège, il se spécialise dès 1997 en Nutrithérapie, à la médecine de la dysfonction et du traitement des causes biochimiques et physio-pathologiques amenant à la pathologie chronique (prévention et traitement). Il est également auteur du livre « *Régénérons notre équilibre acido-basique* » aux Editions Medicatrix.



# CHAPITRE



## LES ACIDES GRAS OMÉGA-3 ET LA SANTÉ

### Introduction

Qui n'a pas entendu parler des oméga-3 ? Ces fameux acides gras sont incontournables pour une bonne santé ! Assez peu représentés dans l'alimentation moderne occidentale, leur commercialisation sous forme de compléments alimentaires représente un gros marché.

S'il existe différents oméga-3, de par leur provenance végétale ou animale, issus de l'alimentation ou de suppléments, ils peuvent aussi se présenter sous plusieurs formes, avec des biodisponibilités hétérogènes. Ce livre présente une forme innovante d'acides gras oméga-3 issue de l'huile de Calanus. C'est un produit tout à fait unique, que ce soit sur le plan écologique, mais aussi sur la santé humaine.

Voyons d'un peu plus près les différentes sortes d'oméga-3 et leur effet sur la santé.

## Que sont les oméga-3 ?

Les oméga-3 sont des acides gras polyinsaturés. Le terme oméga-3 fait en fait référence à la position de la première double liaison (3<sup>e</sup> carbone, côté oméga) sur la chaîne carbonée de la molécule. Avec les oméga-6, ils sont considérés comme des acides gras essentiels, car l'organisme ne peut en aucun cas les synthétiser. Certains oméga-3 sont également dits « indispensables » car s'ils font défaut, cela entraîne inévitablement des dysfonctionnements cellulaires et des conséquences pathologiques pour l'organisme.

## Oméga-3 végétaux *versus* oméga-3 animaux

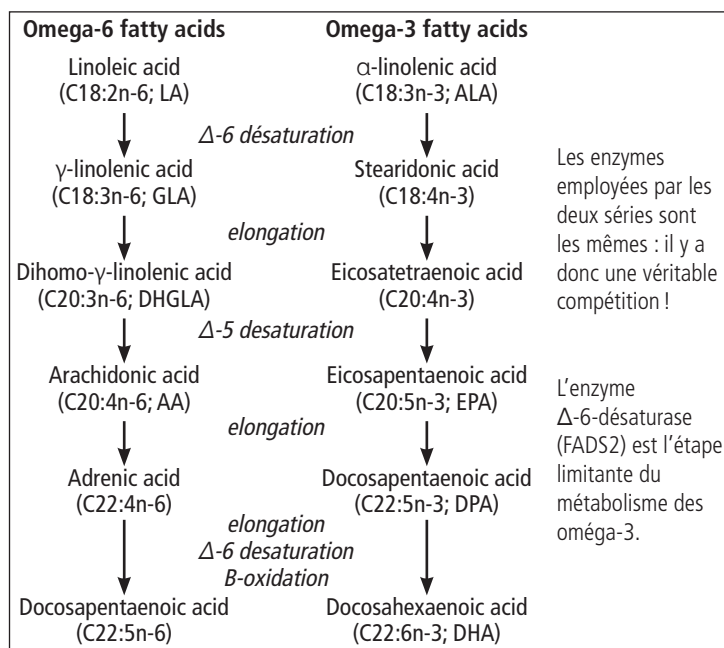
Il est très important de comprendre que les oméga-3 représentent une famille de lipides et non pas un seul acide gras. En effet c'est tout une « série » d'acides gras, opposés à leurs antagonistes de la série oméga-6.

Les végétaux comme les noix de Grenoble, les graines de lin, de chia, le colza et le soja contiennent de l'acide alpha-linolénique à 18 carbones (**ALA**, C18:3n-3). Les poissons gras comme le saumon, les maquereaux et les sardines quant à eux sont sources d'acide eicosapentaénoïque à 20 carbones (**EPA**, C20:5n-3) et d'acide docosahexaénoïque à 22 carbones (**DHA**, c22:5n-3). Mis à part le jaune d'œuf qui fait figure d'exception (vecteur d'un peu de DHA), seuls les poissons gras sont des sources significatives d'oméga-3 dits à longue chaîne, comme l'EPA et le DHA.

Par simplification on peut dire que dans l'alimentation humaine certains végétaux apportent de l'ALA, alors que les oméga-3 EPA et DHA sont d'origine animale et surtout

marine. En réalité les bactéries et les micro-algues (donc végétales !) peuvent synthétiser le DHA, et sont d'ailleurs à l'origine de la chaîne alimentaire marine.

Mais ALA, EPA et DHA ne sont pas les seuls de la série oméga-3. Il y en a bien d'autres (ex : SDA, DPA...). Ils fonctionnent de façon antagoniste avec leurs concurrents, les oméga-6 :



Nous allons le voir les oméga-3 ont de nombreuses propriétés santé. Mais attention : elles sont pour la plupart allouables à l'EPA et au DHA... L'ALA présent dans les végétaux est certes un acide gras essentiel, mais seulement un précurseur des formes actives dans l'organisme, représentées par l'EPA et le DHA.

La conversion de l'ALA en EPA et DHA dans l'organisme n'est que de quelques pourcents... La première étape de la conversion est l'ajout d'une double liaison (désaturation) par la delta-6-désaturase. Cette enzyme est vraiment l'étape limitante du métabolisme des oméga-3. Bien que le degré de conversion de l'ALA dépende de nombreux facteurs, dont entre autres la quantité totale de lipides, la quantité absolue d'ALA et du rapport avec son antagoniste l'acide linoléique (ratio LA/ALA), les apports d'oméga-3 longue chaîne EPA et DHA préformés paraissent être une nécessité. Le DHA est considéré comme indispensable alors que l'EPA est considéré comme conditionnellement indispensable.

## Les oméga-3 et l'inflammation

L'un des principaux intérêts thérapeutiques des oméga-3 est leur action anti-inflammatoire. Ils sont en effet précurseurs de différentes molécules modulant la cascade inflammatoire ou bien permettant la résolution de l'inflammation.

### Les eicosanoïdes :

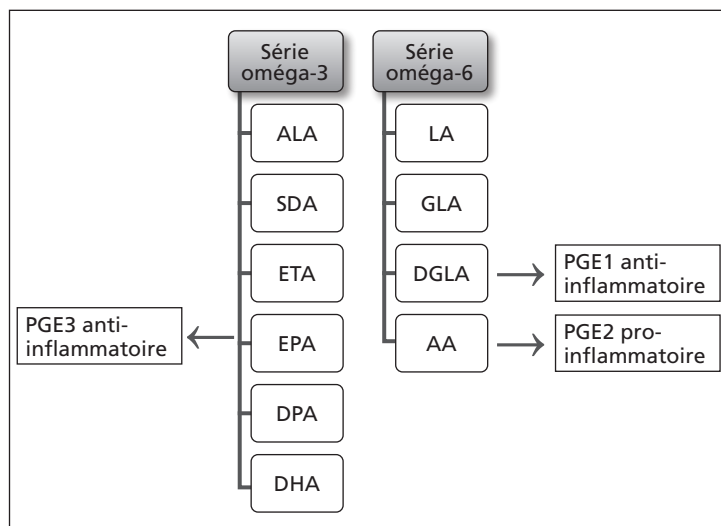
Certaines substances apparentées à des hormones lipidiques sont fabriquées à partir des acides gras essentiels : ce sont les eicosanoïdes (« eicosa » = 20).

L'acide arachidonique (oméga-6 à 20 carbones) donne naissance à des eicosanoïdes pro-inflammatoires [1] : prostaglandine de type 2 (PGE<sub>2</sub>) et leucotriènes de type 4 (LT<sub>4</sub>). Également aux thromboxanes A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) impliquées dans l'agrégation des plaquettes.

L'EPA (oméga-3 à 20 carbones) donne naissance à des eicosanoïdes anti-inflammatoires, ou tout au moins considérés comme moins inflammatoires : prostaglandine de type 3

(PGE<sub>3</sub>) et leucotriènes de type 5 (LT<sub>5</sub>). Mais aussi aux thromboxanes A<sub>3</sub> (faisant diminuer l'agrégation plaquettaire [2]).

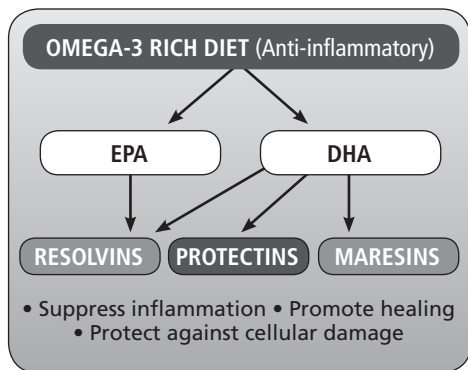
À noter que le DGLA (acide dihomo-gamma-linolénique), bien que faisant partie de la série oméga-6, donne naissance à une prostaglandine anti-inflammatoire (PGE<sub>1</sub>). Néanmoins en thérapeutique, on se focalise généralement d'avantage sur la série oméga-3, étant plus efficace pour combattre l'inflammation.



### Les résolvines, protectines et marésines :

Il existe d'autres molécules issues du métabolisme des oméga-3 aux propriétés anti-inflammatoires remarquables : les résolvines produites via la cyclo-oxygénase et les marésines à partir du DHA par les macrophages [3]. Ces deux classes de molécules permettent la résolution de l'inflammation [4]. Cette notion a ces dernières années particulièrement attiré l'attention sur le potentiel anti-inflammatoire du DHA.

Les protectines sont un autre type de docosanoïde (« docosa » = 22 ; elles sont donc formées à partir du DHA). Elles sont particulièrement importantes pour le système nerveux.



### Les oméga-3 et le système endocannabinoïde :

Molécules endogènes découvertes récemment, les époxydes d'endocannabinoïdes oméga-3 sont dérivés du DHA et de l'EPA à partir desquels se forment, par époxygénation, l'acide époxyéicosatétraénoïque-éthanolamide (EEQ-EA) et l'acide époxydocosapentaénoïque (éthanolamide EDP-EA), respectivement [5].

Des études sur la neuro-inflammation ont révélé qu'ils diminuaient les cytokines pro-inflammatoires IL-6 tout en augmentant les cytokines anti-inflammatoires IL-10, en partie par l'activation des récepteurs cannabinoïdes-2. Les époxydes d'endocannabinoïdes oméga-3 sont retrouvés à des concentrations comparables à celles d'autres endocannabinoïdes et devraient donc jouer un rôle critique lors d'une inflammation *in vivo*. On peut imaginer que ce type de molécules pourrait aider au développement de traitements pour les maladies neuro-inflammatoires et cérébro-vasculaires.

# Les oméga-3 et leurs applications santé

## Les oméga-3 et les pathologies articulaires

Etant donné leur pouvoir anti-inflammatoire on comprend bien que les oméga-3 présentent un réel intérêt dans les pathologies inflammatoires, particulièrement celles touchant les articulations [6].

Une méta-analyse sur les effets antalgiques de la supplémentation en acides gras oméga-3 dans le traitement des douleurs inflammatoires des articulations, regroupant 16 essais cliniques randomisés (823 patients au total), a été réalisée en 2007. Pour les études d'une durée de 3 à 4 mois elle a montré des effets statistiquement significatifs entre les groupes, favorisant le groupe d'intervention par rapport au groupe placebo, pour la douleur évaluée par le patient, la raideur matinale, le nombre d'articulations douloureuses et la consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Pour les études d'une durée de 5 mois ou plus, des effets significatifs pour la douleur évaluée par le médecin [7].

### Polyarthrite rhumatoïde :

Une méta-analyse de 2017 a conclu à des résultats positifs au sujet de la complémentation en oméga-3 marins sur la polyarthrite rhumatoïde (25 essais cliniques randomisés), mais cependant moins probants sur l'arthrose, principalement en raison de la mauvaise conception des études [8].

Les oméga-3 à longue chaîne présentent un double intérêt pour la polyarthrite rhumatoïde : ils exercent un effet anti-inflammatoire, mais permettent aussi de réduire la consommation d'anti-inflammatoires stéroïdiens. En effet la forte consommation d'AINS constitue un risque cardiovasculaire bien connu chez ce type de patients. Les oméga-3

protègent donc le cœur par des mécanismes directs, mais aussi de façon indirecte chez eux (moins de médicaments cardio-toxiques).

## Les oméga-3 et la santé oculaire

La rétine contient une grande quantité de DHA. Ce type d'oméga-3 a donc un grand rôle à jouer pour la santé des yeux.

### Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) :

En 2008, une méta-analyse [9] incluant plus de 88 974 personnes a révélé que :

- La consommation de poisson au moins 2 fois par semaine permet de réduire le risque de DMLA précoce de 24 % et de DMLA avancée de 33 %.
- La prise de doses élevées d'oméga-3 diminue de 38 % le risque de DMLA avancée.

### Syndrome des yeux secs :

Là aussi les oméga-3 peuvent être une aide précieuse ! Les oméga-3 de par leur action anti-inflammatoire sur la glande lacrymale, préviendraient l'apoptose des cellules sécrétrices épithéliales et contribueraient à maintenir le film lacrymal et à protéger la cornée [10].

Une combinaison d'EPA, de DHA et d'huile de lin augmenterait la production et le volume des larmes [11]. Cela pourrait s'expliquer par le fait que le métabolisme des oméga-3 conduit à la formation de résolvine E1 (RvE1), un médiateur qui favorise la production de larmes. La RvE1 protégerait la cornée et contribuerait à diminuer l'inflammation des yeux secs [12, 13].



## Glaucome :

Les oméga-3 protègeraient contre le développement de la maladie, par deux principaux mécanismes :

- Ils limiteraient l'apoptose des cellules ganglionnaires générée par l'hypertension intraoculaire.
- Ils diminueraient le TNF $\alpha$ , médiateur inflammatoire plus élevé chez les personnes atteintes de glaucome.

Un ratio oméga-6/oméga-3 élevé (déficit en oméga-3 ou insuffisance relative par rapport aux oméga-6) est associé à une augmentation du risque de glaucome à angle ouvert [14]. Des apports suffisants en oméga-3 amélioreraient la fonction des cellules ganglionnaires rétiniennes en les rendant moins sensibles à la pression intraoculaire [15].

## Les oméga-3 et les maladies cardiovasculaires

Les oméga-3 protègent des maladies cardiovasculaires par différents mécanismes :

- Ils ont des propriétés anti-arythmiques.
- Ils diminuent la synthèse des triglycérides.
- Ils sont anti-thrombotiques (empêchent la formation de caillots).
- Ils ont bien évidemment des effets anti-inflammatoires (paramètre important également pour les vaisseaux sanguins).
- Ils sont antihypertenseurs (même si cet effet n'est pas très important il est non négligeable).

En France l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) recom-

mande des apports alimentaires de 500 mg en EPA et DHA cumulés, et jusqu'à 750 mg pour les sujets à haut risque cardiovasculaire (prévention secondaire). En thérapeutique on utilise souvent des doses de 500 mg en prévention primaire, de 1000 mg en prévention secondaire et de 2 à 4 grammes pour réduire les triglycérides [16].

Dans les modèles expérimentaux et animaux, l'EPA et le DHA modulent plusieurs voies biologiques. Chez l'homme, les deux acides gras abaissent les taux de triglycérides et, selon des études plus limitées, ont un effet favorable sur le remplissage ventriculaire, la compliance artérielle et certains paramètres de l'inflammation et du stress oxydant. L'EPA, le DPA et le DHA réduisent l'agrégation plaquettaire *ex vivo* et le DHA augmente également de manière modeste la taille des particules de LDL et de HDL. Des apports combinés d'EPA+DHA ou DPA+DHA sont associés à un risque plus faible d'événements cardiaques mortels et le DHA à un risque plus faible de fibrillation auriculaire, ce qui suggère des avantages directs ou indirects du DHA pour les arythmies cardiaques (sans toutefois exclure les avantages similaires de l'EPA ou du DPA) [17].

Les oméga-3 à longue chaîne ont surtout des propriétés sur les triglycérides. Ils ne font pas baisser le cholestérol [18]. Néanmoins d'après les connaissances actuelles, ils peuvent avoir un effet bénéfique sur le transport-retour du cholestérol, principalement en influant sur le remodelage des lipoprotéines de haute densité (HDL) et en favorisant l'excrétion de stérols hépatobiliaires [19].

Ils auraient également un rôle protecteur contre la plaque d'athérome. En effet des taux bas en EPA et DPA sont associés à un plus grand volume de lipides au sein de la plaque [20]. Par ailleurs on pense que l'EPA et le DHA améliorent

la stabilité de la plaque, diminuent l'activation endothéliale et améliorent la perméabilité vasculaire, diminuant ainsi le risque de subir un événement cardiovasculaire [21].

Alors que la supplémentation en EPA et DHA fut un peu controversée pendant quelques temps, les données récentes montrent qu'au contraire il n'y a plus aucun doute quant à leur intérêt thérapeutique et leur efficacité. Une méta-analyse publiée en 2019, incluant 13 essais contrôlés randomisés et 127 477 participants, a abouti à la conclusion suivante : la supplémentation en oméga-3 marins réduit le risque d'infarctus du myocarde, de décès par coronaropathie, de maladie coronarienne totale et de décès par maladies cardiovasculaires. Les réductions de risque sont liées de manière linéaire à la dose d'oméga-3 marins [22]. En 2021 a été publiée une nouvelle méta-analyse et méta-régression. Cette mise à jour totalisant 40 études et 135 267 participants est venue confirmer les résultats précédents. Les auteurs ont conclu que la supplémentation en EPA et DHA constitue une stratégie de style de vie efficace pour la prévention des maladies cardiovasculaires, et que l'effet protecteur augmente probablement avec le dosage [23].

## Les oméga-3 et le cerveau

Quoi de plus important pour le cerveau que les acides gras oméga-3 ? En effet cet organe est particulièrement gras ! Il est composé d'une grande quantité d'acide palmitique (acide gras saturé C16:0), d'acide arachidonique (oméga-6 longue chaîne C20:4n-6) et bien sûr de DHA (oméga-3 longue chaîne très important pour les membranes cellulaires des neurones). Nous parlons souvent des oméga-3 longue chaîne dans leur ensemble (EPA, DPA, DHA), pourtant le cerveau contient en réalité 250 à 300 fois moins d'EPA que

de DHA [24]. Mais dans certaines affections, comme par exemple la dépression, c'est la supplémentation en EPA qui est efficace. Il existe de multiples mécanismes physiologiques permettant aux oméga-3 de prévenir certaines maladies neurologiques ou neuropsychiatriques. La diminution de la neuro-inflammation est un des principaux facteurs.

### Accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique :

Les oméga-3 à longue chaîne sont des fluidifiants sanguins mais pourraient également agir en tant qu'antioxydants dans la réduction des peroxydes lipidiques cérébraux et jouer un rôle dans la régulation du stress oxydatif en augmentant la charge oxydative, ceci améliorant la capacité de défense anti-oxydante [25]. La neuroprotection contre les accidents cérébrovasculaires ischémiques médiée par le DHA consiste aussi à inhiber les mécanismes inflammatoires cellulaires en augmentant en outre l'expression du Nrf2 (facteur de transcription qui régule l'expression des protéines antioxydantes qui protègent des dommages oxydatifs provoqués par l'inflammation).

De nombreuses études cliniques à grande échelle ont été menées, mais la plupart d'entre elles n'ont montré aucune efficacité du traitement par oméga-3 pour réduire les AVC. Comme explication possible, la dose aurait pu être insuffisante dans différentes études. Pourtant une dose de 1 800 mg d'EPA a montré une réduction significative de l'incidence des AVC dans l'étude JELIS, et 4 g d'EPA ont réduit l'incidence des AVC dans l'étude REDUCE-IT. Il existe des preuves que l'EPA à une dose suffisante (1 800-2 700 mg/j.) supprime la fonction d'agrégation plaquettaire. Par conséquent, des doses élevées d'oméga-3 à longue chaîne, en particulier d'EPA, pourraient avoir un effet de prévention sur les accidents vasculaires cérébraux [26].

## Alzheimer :

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative progressive dans laquelle le dépôt de plaques d'A $\beta$  extracellulaire est la principale caractéristique pathologique. Les voies cellulaires qui régulent les acides gras du cerveau sont impliquées dans les cascades inflammatoires et oxydatives qui ont un effet sur la pathogenèse de la maladie. Des études récentes ont mis en évidence l'effet bénéfique des acides gras oméga-3 sur la maladie, qui pourrait être attribué à leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, anti-apoptotiques et neurotrophes. Le DHA et l'EPA peuvent tous deux augmenter le niveau de facteur de croissance des nerfs (NGF ou Nerve Growth Factor) [27].

## Parkinson :

Une supplémentation en huile de poisson permettrait d'atténuer la perte de neurones de la substantia nigra (locus niger) et de terminaisons nerveuses dans le striatum. Les acides gras polyinsaturés de type oméga-3 exercent des effets protecteurs, notamment une activité anti-inflammatoire, anti-apoptotique et antioxydante, et peuvent être prometteurs pour retarder ou prévenir la maladie de Parkinson en atténuant la neuro-inflammation et en préservant les neurones dopaminergiques [28].

## TDAH :

Certains acides gras polyinsaturés comme l'EPA, le DHA et le GLA (oméga-6) auraient un grand intérêt dans le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). Une revue systématique de 16 essais contrôlés randomisés a été effectuée en 2017 [29]. Parmi les études identifiées, 13 ont rapporté des avantages favorables sur les symptômes du TDAH, notamment des améliorations de l'hyperactivité, de

l'impulsivité, de l'attention, de l'apprentissage visuel, de la lecture des mots et de la mémoire de travail, à court terme. Quatre études ont utilisé des suppléments contenant un rapport 9/3/1 en EPA/DHA/GLA qui s'est révélé efficace pour améliorer les acides gras membranaires (erythrocytes). Une supplémentation avec ce rapport d'acides gras s'est également révélée prometteuse en tant que traitement adjuvant aux médicaments traditionnels, réduisant la dose et améliorant l'observance du traitement avec des médicaments tels que le méthylphénidate (ex : Ritaline<sup>®</sup>, Concerta<sup>®</sup>, Quazym<sup>®</sup>).

### Dépression :

Une méta-analyse de 2016 a conclu à un effet positif de la supplémentation en oméga-3, particulièrement avec de hautes doses d'EPA chez les patients dépressifs ou qui prennent un traitement antidépresseur [30]. Une étude avait montré que 1000 mg d'EPA généraient des effets comparables à 20 mg de Fluoxétine (Prozac<sup>®</sup>), et que la combinaison des deux était supérieure à l'un ou l'autre pris seul [31].

### Autisme :

La médecine basée sur les preuves infirme l'efficacité des oméga-3 dans le traitement de l'autisme. Néanmoins certains auteurs affirment qu'il existe des sous-groupes répondeurs aux oméga-3, comme l'ont montré des études de cas [32].

## Les oméga-3 et la peau

### Psoriasis :

Plusieurs affections cutanées peuvent bénéficier d'un régime alimentaire ou d'un supplément en oméga-3. En entrant en compétition avec l'acide arachidonique et en diminuant la concentration de l'agent inflammatoire leucotriène

B<sub>4</sub>, les oméga-3 peuvent contribuer à améliorer les symptômes cliniques du psoriasis [33]. Il est important de noter que les doses utilisées pour améliorer le psoriasis sont supérieures à celles utilisées dans d'autres conditions médicales. Des avantages ont été observés avec des doses d'EPA comprises entre 3,6 et 14 grammes par jour, alors que les essais cliniques utilisant des doses plus faibles d'EPA, avec ou sans combinaison de DHA, ont montré des améliorations moins impressionnantes de divers paramètres mesurant l'étendue et la gravité du psoriasis.

#### Acné :

Une étude pilote a montré que la supplémentation en huile de poisson est associée à une amélioration de la gravité globale de l'acné, en particulier chez les sujets présentant une acné modérée à grave [34].

#### Eczéma :

Un essai clinique contrôlé randomisé a montré qu'une dose élevée de DHA (5,4 g/j) permettait de réduire significativement les scores au questionnaire SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) vis-à-vis du placebo [35]. Interpréter d'autres études est compliqué en raison de traitements concomitants [36].

## Conclusion

Les acides gras oméga-3, particulièrement ceux à longue chaîne comme l'EPA et le DHA, peuvent avoir différentes applications thérapeutiques et permettent une approche nutritionnelle et naturelle, contrairement aux médicaments. Leur présence dans les phospholipides membranaires (de toutes les cellules !) et leur potentiel anti-inflammatoire en font des

candidats sérieux pour le traitement de nombreuses maladies métaboliques, largement représentées dans la population occidentale.



## Références

1. Deckelbaum RJ, Torrejon C. The Omega-3 Fatty Acid Nutritional Landscape: Health Benefits and Sources. *J. Nutr.* 2012 Mar.; 142(3): 587S–591S.
2. Fischer S, Weber PC. Thromboxane A3 (TXA3) is formed in human platelets after dietary eicosapentaenoic acid (C20:5 omega 3). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1983 Nov. 15; 116(3): 1091-9.
3. Tang S, Wan M, Huang W, Stanton C, Xu Y. Maresins: Specialized Proresolving Lipid Mediators and Their Potential Role in Inflammatory-Related Diseases. *Mediators Inflamm.* 2018; 2018: 2380319.
4. Serhan CN, Levy BD. Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *J. Clin. Invest.* 2018 Jul. 2; 128(7): 2657-2669.
5. McDougale DR, Watson JE, Abdeen AA, Adili R, Caputo MP, Krapf JE, Johnson RW, Kilian KA, Holinstat M, Das A. Anti-inflammatory  $\omega$ -3 endocannabinoid epoxides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017 Jul. 7.
6. Kiefer D, Pantuso T. Omega-3 fatty acids: An update emphasizing clinical use. *Agro. Food Ind. Hi. Tech.* 2012 July/August; 23(4): 10–13.
7. Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews.* 2007.
8. Senftleber NK, Nielsen SM, Andersen JR, Bliddal H, Tarp S, Lauritzen L, Furst DE, Suarez-Almazor ME, Lyddiatt A, Christensen R. Marine Oil Supplements for Arthritis Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Nutrients.* 2017 Jan.; 9(1): 42.
9. Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH. 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.* 2008 Jun.; 126(6): 826-33.
10. Roncone M, Bartlett H, Eperjesi F. Essential fatty acids for dry eye: A review. *Cont. Lens. Anterior Eye.* 2010 Apr.; 33(2): 49-54.
11. Wojtowicz JC, Butovich I, Uchiyama E, Aronowicz J, Agee S, McCulley JP. Pilot, prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled



- clinical trial of an omega-3 supplement for dry eye. *Cornea*. 2011 Mar.; 30(3): 308-14.
12. Li N, He J, Schwartz CE, Gjorstrup P, Bazan HE. Resolvin E1 improves tear production and decreases inflammation in a dry eye mouse model. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2010 Oct.; 26(5): 431-9.
  13. de Paiva CS, Schwartz CE, Gjørstrup P, Pflugfelder SC. Resolvin E1 (RX-10001) reduces corneal epithelial barrier disruption and protects against goblet cell loss in a murine model of dry eye. *Cornea*. 2012 Nov.; 31(11): 1299-303.
  14. Kang JH, Pasquale LR, Willett WC, Rosner BA, Egan KM, Faberowski N, Hankinson SE. Dietary fat consumption and primary open-angle glaucoma. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004 May; 79(5): 755-64.
  15. Nguyen CT, Vingrys AJ, Bui BV. Dietary  $\omega$ -3 deficiency and IOP insult are additive risk factors for ganglion cell dysfunction. *J. Glaucoma*. 2013 Apr.-May; 22(4): 269-77.
  16. Covington MB. Omega-3 fatty acids. *Am. Fam. Physician*. 2004 Jul. 1; 70(1): 133-40.
  17. Mozaffarian D, Wu JHY. Fatty Acids and Cardiovascular Health: Are Effects of EPA and DHA Shared or Complementary? *J. Nutr.* 2012 Mar.; 142(3): 614S-625S.
  18. Goh YK, Jumpson JA, Ryan EA, Clandinin MT. Effect of omega 3 fatty acid on plasma lipids, cholesterol and lipoprotein fatty acid content in NIDDM patients. *Diabetologia*. 1997 Jan.; 40(1): 45-52.
  19. Pizzini A, Lunger L, Demetz E, Hilbe R, Weiss G, Ebenbichler C, Tancevski I. The Role of Omega-3 Fatty Acids in Reverse Cholesterol Transport: A Review. *Nutrients*. 2017 Oct.; 9(10): 1099.
  20. Amano T, Matsubara T, Uetani T, Kato M, Kato B, Yoshida T, Harada K, Kumagai S, Kunimura A, Shinbo Y, Kitagawa K, Ishii H, Murohara T. Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on coronary plaque instability: an integrated backscatter intravascular ultrasound study. *Atherosclerosis*. 2011 Sep.; 218(1): 110-6.
  21. Dawczynski C, Martin L, Wagner A, Jahreis G. n-3 LC-PUFA-enriched dairy products are able to reduce cardiovascular risk factors: a double-blind, cross-over study. *Clin. Nutr.* 2010 Oct.; 29(5): 592-9.
  22. Hu Y, Hu FB, Manson JE. Marine Omega-3 Supplementation and Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials Involving 127477 Participants. *J. Am. Heart Assoc.* 2019 Oct;8(19):e013543.
  23. Bernasconi AA, Wiest MM, Lavie CJ, Milani RV, Laukkanen JA. Effect of Omega-3 Dosage on Cardiovascular Outcomes: An Updated Meta-Analysis and Meta-Regression of Interventional Trials. *Mayo Clin Proc.* 2021 Feb;96(2):304-313.

24. Dyall SC. Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: a review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA. *Front Aging Neurosci.* 2015; 7: 52.
25. Bu J, Dou Y, Tian X, Wang Z, Chen G. The Role of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Stroke. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2016; 2016: 6906712.
26. Ueno Y, Miyamoto N, Yamashiro K, Tanaka R, Hattori N. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Stroke Burden. *Int. J. Mol. Sci.* 2019 Nov 7;20(22):5549.
27. Ajith TA. A Recent Update on the Effects of Omega-3 Fatty Acids in Alzheimer's Disease. *Curr. Clin. Pharmacol.* 2018; 13(4): 252-260.
28. Mori MA, Delattre AM, Carabelli B, Pudell C, Bortolanza M, Staziaki PV, Visentainer JV, Montanher PF, Del Bel EA, Ferraz AC. Neuroprotective effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the 6-OHDA model of Parkinson's disease is mediated by a reduction of inducible nitric oxide synthase. *Nutr. Neurosci.* 2018 Jun.; 21(5): 341-351.
29. Derbyshire E. Do Omega-3/6 Fatty Acids Have a Therapeutic Role in Children and Young People with ADHD? *J. Lipids.* 2017; 2017: 6285218.
30. Mocking RJT, Harmsen I, Assies J, Koeter MWJ, Ruhé HG, Schene AH. Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. *Transl. Psychiatry.* 2016 Mar.; 6(3): e756.
31. Jazayeri S, Tehrani-Doost M, Keshavarz SA, Hosseini M, Djazayeri A, Amini H, Jalali M, Peet M. Comparison of therapeutic effects of omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid and fluoxetine, separately and in combination, in major depressive disorder. *Aust. NZ J. Psychiatry.* 2008 Mar.; 42(3): 192-8.
32. Posar A, Visconti P. Omega-3 supplementation in autism spectrum disorders: A still open question? *J. Pediatr. Neurosci.* 2016 Jul.-Sep.; 11(3): 225-227.
33. Ricketts JR, Rothe MJ, Grant-Kels JM. Nutrition and psoriasis. *Clin. Dermatol.* 2010 Nov.-Dec.; 28(6): 615-26.
34. Khayef G, Young J, Burns-Whitmore B, Spalding T. Effects of fish oil supplementation on inflammatory acne. *Lipids Health Dis.* 2012; 11: 165.
35. Koch C, Dölle S, Metzger M, Rasche C, Jungclas H, Rühl R, Renz H, Worm M. Docosahexaenoic acid (DHA) supplementation in atopic eczema: a randomized, double-blind, controlled trial. *Br. J. Dermatol.* 2008 Apr.; 158(4): 786-92.
36. Schlichte MJ, Vandersall A, Katta R. Diet and eczema: a review of dietary supplements for the treatment of atopic dermatitis. *Dermatol. Pract. Concept.* 2016 Jul.; 6(3): 23-29.

# CHAPITRE

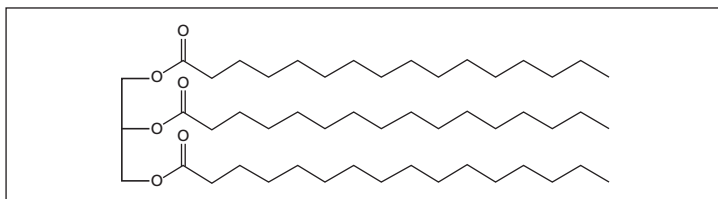
# 2

## LES DIFFÉRENTES FORMES D'OMÉGA-3 MARINS

Les compléments alimentaires à base d'oméga-3 longue chaîne sont pour la plupart à base d'huile de poisson. D'autres sources, comme le plancton, sont aussi possibles. Au-delà de la provenance c'est surtout leur configuration physico-chimique qui compte. Il existe donc plusieurs formes : les triglycérides, les esters éthyliques et les phospholipides (ainsi qu'une autre forme innovante détaillée au chapitre suivant). Ce point fait débat depuis longtemps, certains industriels mettant en avant telle ou telle forme pour sa supposée meilleure biodisponibilité. Voyons plus en détails les trois formes les plus courantes :

### Triglycérides

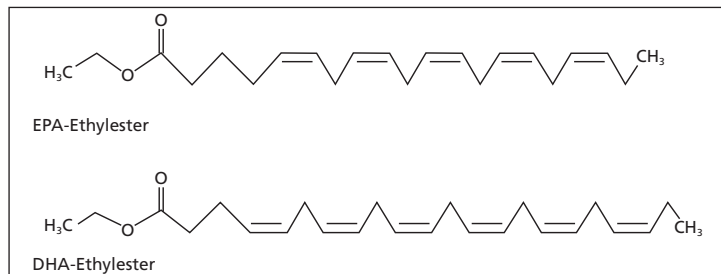
Les triglycérides (TG) représentent la forme naturelle de stockage des acides gras chez les plantes et les animaux (y compris les humains). Il y a 3 acides gras (« tri ») attachés à un glycérol (« glycéride »). En simplifiant à l'extrême on peut représenter le tout comme un peigne à 3 dents :



Si l'on recueille de la simple huile de poisson c'est sous cette forme que l'on retrouve les lipides. L'inconvénient de la forme TG est la faible concentration totale en EPA et DHA. Il est néanmoins possible de les concentrer selon leur poids moléculaire avec un processus de distillation fractionnée sous vide poussé.

## Esters éthyliques

Les esters éthyliques ou éthyle esters (EE) représentent une autre forme d'oméga-3 longue chaîne disponible sur le marché (surtout aux Etats Unis, hormis le médicament Omacor®). Ce n'est pas une forme de lipide qui existe à l'état naturel dans les organismes marins, ni dans le règne végétal. En laboratoire, grâce à des procédés physico-chimiques, on détache les acides gras du glycérol pour les rattacher (estérifier) à une molécule d'éthanol. Cette technique permet en fait de sélectionner l'EPA et le DHA et de les concentrer dans l'huile finale.



En réalité les formes TG et EE sont toutes les deux estérifiées, soit à un glycérol, soit à une molécule d'alcool (éthanol). Pour certains l'huile TG est à privilégier car c'est la véritable forme dans laquelle se trouve les lipides alimentaires.

Si l'huile naturelle à base de TG est faiblement dosée en EPA et DHA, il est possible de trouver des formes concentrées.

Les concentrés d'esters éthyliques fabriqués peuvent être reconvertis en triglycérides naturels à l'aide d'enzymes. Ces derniers séparent la molécule d'éthanol de l'acide gras, créant ainsi un acide gras libre + une molécule d'éthanol. Lorsque le glycérol est réintroduit dans la solution, les enzymes ré-estérifient les acides gras sur un squelette de glycérol, créant de nouveau un TG. Ces produits sont appelés triglycérides ré-estérifiées. Ils possèdent la même structure que les triglycérides naturels, mais avec des concentrations plus élevées en EPA et DHA.

L'industrie possède donc différents moyens pour concentrer l'EPA et le DHA. Mais existe-t-il des différences quant à la biodisponibilité des TG et des EE ? Bien qu'il subsiste des désaccords dans la communauté scientifique, les études tendraient à démontrer que la biodisponibilité de la forme TG serait égale [1, 2] ou supérieure à celle de la forme EE [2, 3, 4].

Les oméga-3 sous forme d'EE sont aussi connus pour être plus sensibles au rancissement (lipoperoxydation).

## Phospholipides

Il existe enfin une autre forme d'oméga-3 qui a gagné en popularité ces dernières années : les phospholipides.

La source la plus connue est l'huile de krill (*Euphausia superba*). Il s'agit d'une toute petite crevette faisant partie du zooplancton. Mais d'autres sources moins fréquentes existent : lécithines extraites d'œufs de poissons sauvages, laitance de hareng, ou bien DHA phospholipide issu du jaune d'œuf (bien que ce dernier ne soit pas un oméga-3 marin).

## Les raisons de la popularité de l'huile de krill

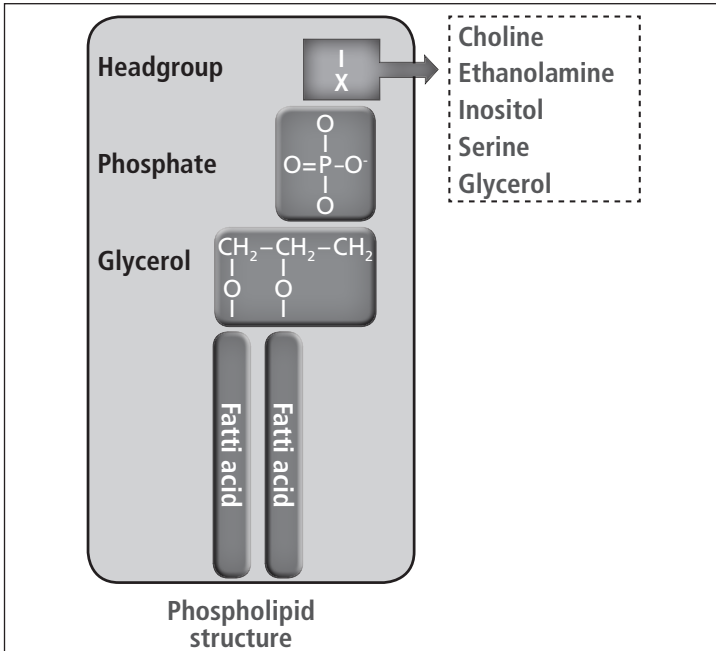
Il y en a en réalité plusieurs :

- Le krill se situe en début de chaîne alimentaire. Il se nourrit lui-même d'algues microscopiques (phytoplancton). Il est donc moins pollué en métaux lourds, dioxines et PCB que les poissons, qui plus est les poissons de plus grande taille comme le saumon, le thon, l'espadon et le requin par exemple. C'est le phénomène de bioaccumulation. Le krill est plutôt épargné car il se situe au début de la chaîne.
- C'est une source d'astaxanthine, un caroténoïde antioxydant qui protège les acides gras EPA et DHA de l'oxydation, dans le supplément, et dans le corps.
- Ses oméga-3 sous forme de phospholipides seraient mieux assimilés.

## Que sont les phospholipides ?

Les phospholipides (PL) sont des corps gras contenant un groupe phosphate en tant que mono ou di-ester. Cette famille inclut notamment les acides phosphatidiques et les phosphoglycérides (choline, sérine, inositol...). Ce sont des lipides amphiphiles, à savoir constitués d'une tête polaire (hydrophile) et de deux queues aliphatiques (hydrophobes). Ils sont particulièrement présents dans les membranes cellulaires.

## Structure d'un phospholipide



C'est cette structure spéciale qui donne aux oméga-3 phospholipides des propriétés différentes, principalement sur le plan de la biodisponibilité.

La répartition des différents PL dans les ressources marines a récemment été examinée par Lu et ses collègues [6]. Selon cette revue, les PL les plus prédominants dans les sources marines telles que le saumon, le thon, la truite arc-en-ciel et le maquereau, sont représentés par la phosphatidylcholine, alors que la phosphatidyléthanolamine se révèle être le deuxième PL le plus abondant. Le phosphatidylinositol, la phosphatidylsérine, la lysophosphatidylcholine et la sphingomyéline se trouvent en plus petites quantités.

## Les phospholipides : une meilleure biodisponibilité ?

Dans certaines études, les effets ont été plus importants avec les oméga-3 PL que ceux observés avec la simple huile de poisson, ce qui peut être attribué à une efficacité accrue de l'EPA et du DHA sous forme de PL par rapport à la forme TG et à leurs différentes accumulations dans les tissus cibles [7].

Par exemple une étude (krill versus huile de poisson versus placebo) a montré que l'ingestion de capsules contenant au total 2 g d'huile de krill augmentait plus les taux plasmatiques d'EPA et DHA que chez les participants qui recevaient 2 g d'huile de poisson [8]. Pourtant nous savons que les taux d'EPA et DHA sont beaucoup plus faibles dans l'huile de krill que dans celle de poisson... Cela témoigne donc d'une bien meilleure biodisponibilité.

Un essai clinique randomisé en double aveugle a finalement testé une quantité équivalente d'oméga-3 longue chaîne (1680 mg EPA et DHA cumulés) issus d'huile de krill, d'huile de poisson TG et d'huile de poisson EE [9]. La quantité d'huile de krill utilisée était donc supérieure aux autres pour obtenir les mêmes apports en EPA et DHA. L'étude a été réalisée sur des sujets jeunes (31 ans en moyenne), de sexe masculin. Le dosage des oméga-3 dans les phospholipides plasmatiques des participants a été réalisé à 2, 4, 6, 8, 24, 48 et 72 heures après l'ingestion des capsules. Résultats : la plus grande incorporation d'EPA et DHA dans les phospholipides sanguins des participants a été notée pour l'huile de krill, suivie de l'huile de poisson TG, et pour finir l'huile de poisson EE.



D'une manière globale, même si d'autres études sont requises car les essais ont été réalisés avec différents dosages d'EPA et DHA, l'huile de krill (PL) semble avoir une meilleure biodisponibilité que l'huile de poisson, selon les conclusions d'une revue de la littérature scientifique [10].

## Existe-t-il d'autres formes d'oméga-3 longue chaîne ?

Une nouvelle forme d'acides gras oméga-3 marins a en effet vu le jour dernièrement. Il s'agit de l'huile de Calanus. Au-delà des questions de biodisponibilité, l'huile de Calanus amène un véritable plus sur le marché des oméga-3. Elle possède en réalité un effet physiologique qu'aucune autre forme d'oméga-3 ne peut induire, avec des applications santé uniques, ce que nous allons voir au chapitre suivant.



## Références

1. Nordøy A, Barstad L, Connor WE, Hatcher L. Absorption of the n-3 eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids as ethyl esters and triglycerides by humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991 May; 53(5): 1185-90.
2. Hansen JB, Olsen JO, Wilsgård L, Lyngmo V, Svensson B. Comparative effects of prolonged intake of highly purified fish oils as ethyl ester or triglyceride on lipids, haemostasis and platelet function in normolipaemic men. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1993 Jul.; 47(7): 497-507.
3. Beckermann B, Beneke M, Seitz I. Comparative bioavailability of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid from triglycerides, free fatty acids and ethyl esters in volunteers. *Arzneimittelforschung.* 1990 Jun.; 40(6): 700-4.
4. Dyerberg J, Madsen P, Møller JM, Aardestrup I, Schmidt EB. Bioavailability of marine n-3 fatty acid formulations. *Prostaglandins Leukot Essent. Fatty Acids.* 2010 Sep.; 83(3): 137-41.
5. Neubronner J, Schuchardt JP, Kressel G, Merkel M, von Schacky C, Hahn A. Enhanced increase of omega-3 index in response to long-term n-3 fatty acid supplementation from triacylglycerides versus ethyl esters. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2011 Feb.; 65(2): 247-54.
6. Lu FS, Nielsen NS, Timm-Heinrich M, Jacobsen C. Oxidative stability of marine phospholipids in the liposomal form and their applications. *Lipids.* 2011; 46:3-23.
7. Ulven SM, Kirkhus B, Lamglait A, Basu S, Elind E, Haider T, Berge K, Vik H, Pedersen J.I. Metabolic effects of krill oil are essentially similar to those of fish oil but at lower dose of EPA and DHA, in healthy volunteers. *Lipids.* 2011; 46:37-46.
8. Maki KC, Reeves MS, Farmer M, Griinari M, Berge K, Vik H, Hubacher R, Rains TM. Krill oil supplementation increases plasma concentrations of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in overweight and obese men and women. *Nutr. Res.* 2009 Sep.; 29(9): 609-15.
9. Schuchardt JP, Schneider I, Meyer H, Neubronner J, von Schacky C, Hahn A. Incorporation of EPA and DHA into plasma phospholipids in response to different omega-3 fatty acid formulations - a comparative bioavailability study of fish oil vs. krill oil. *Lipids Health Dis.* 2011; 10: 145.
10. Ulven SM, Holven KB. Comparison of bioavailability of krill oil versus fish oil and health effect. *Vasc Health Risk Manag.* 2015 Aug. 28; 11: 511-24. *Vasc. Health Risk Manag.* 2015 Aug. 28; 11:511- 24.



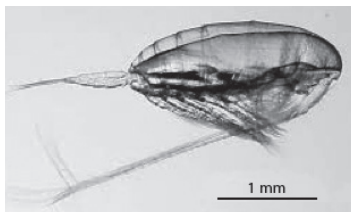
# CHAPITRE

# 3

## L'HUILE DE CALANUS, UNE INNOVATION DANS LE DOMAINE DES OMÉGA-3 !

### Qu'est-ce que le calanus ?

Le *Calanus finmarchicus* est un tout petit crustacé, de la famille des copépodes. Il mesure 3 à 5 mm de long et a un cycle de vie d'un an. Faisant partie du zooplancton, c'est en fait la biomasse la plus importante dans l'océan Atlantique Nord et l'espèce animale la plus abondante sur la planète. Il est le « véritable moteur » de l'écosystème marin norvégien !



Les oméga-3 de l'huile de Calanus diffèrent donc des trois autres formes vues au chapitre précédent.

## De l'huile de Calanus ?

De cette mini crevette est produite une huile à destination de la santé humaine et animale. En Norvège, Calanus AS (maintenant appelée Zooca, the Calanus® Company) est la seule entreprise à récolter et transformer le Calanus. Elle développe la technologie et le savoir-faire permettant une récolte et un process durables de *C. finmarchicus*.

L'huile de Calanus est un nouveau produit, aux applications santé diverses, nous le verrons. Sur le plan écologique elle présente également des avantages. Elle est durable, contrairement à l'huile de poisson...

Elle diffère des oméga-3 conventionnels et possède des propriétés surprenantes, tant par sa composition que les effets physiologiques qu'elle peut induire chez l'homme.

Selon Calanus AS on peut littéralement parler d'oméga-3 de troisième génération !

Enfin l'huile de Calanus est reconnue comme un véritable **ingrédient du futur** par GOED (The Global Organization for EPA & DHA Omega-3s).

## Ecologie

Resource :

Le Calanus est la biomasse la plus importante dans l'Atlantique Nord. Considérée comme l'espèce la plus abondante sur la planète, la biomasse représentée par *C. finmarchicus* et les espèces étroitement apparentées s'élève entre 200 à 400 millions de tonnes dans les mers nordiques !

La société Calanus AS a montré qu'une exploitation commerciale durable de cette énorme ressource biologique est

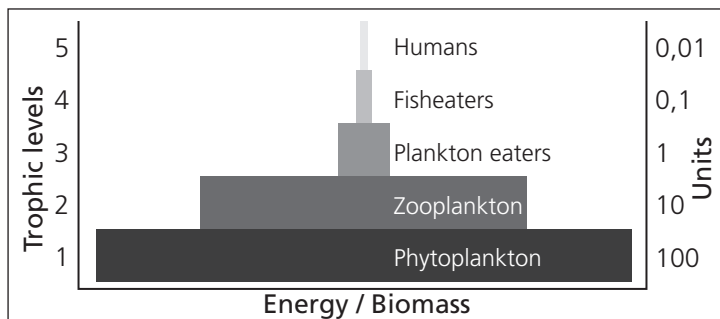
réalisable grâce à une technologie exclusive qu'elle a mise en place [1]. En se basant sur des données empiriques développées par Calanus AS et sur l'avis de scientifiques de l'Institut norvégien de la recherche marine, la Direction des Pêches propose une récolte commerciale à grande échelle avec une approche de précaution. Le quota initialement suggéré de 165 000 tonnes était considéré par la société comme suffisant pour l'avenir, mais il ne représentait que 10 % de ce qui était recommandé comme niveau de précaution fixé par l'*Institute of Marine Research*. Finalement la décision finale a été d'augmenter ce quota à 254 000 tonnes. Par ailleurs la récolte de *Calanus finmarchicus* dans une zone donnée peut entraîner une croissance compensatoire, en raison de meilleures conditions d'alimentation et de la disponibilité de phytoplancton pour le stock restant de copépodes.

### Energie :

Le Calanus est la principale source de nourriture pour la plupart des stocks de poisson exploités de l'Atlantique Nord. Il est généralement admis que seulement 10 à 15 % de l'énergie est incorporée sous forme de biomasse allant d'un niveau trophique à l'autre dans l'écosystème marin. La biomasse la plus élevée se trouve à la base de la chaîne alimentaire et l'utilisation de ressources telles que le zooplancton est donc écologiquement viable et souhaitable sur le plan bioéconomique.

Il y a un facteur 10 000 entre le zooplancton et les humains dans la chaîne alimentaire !

Par ailleurs la récolte se fait à vitesse réduite. Elle ne requiert qu'un tiers de l'énergie nécessaire au chalutage traditionnel du poisson.



La société Calanus AS opte pour une pêche raisonnée et durable confirmée par le certificat ISO 26 000 (norme qui définit l'organisation des sociétés pour contribuer au développement durable).

Au total la firme norvégienne procède à une récolte et un bio traitement durable de l'espèce.

## Sécurité

L'huile de Calanus est un produit sûr pour plusieurs raisons :

- Le Calanus est principalement végétarien car il se nourrit de phytoplancton, c'est-à-dire de micro-algues. Se trouvant en début de chaîne alimentaire marine il évite donc les polluants. Le produit fini n'est donc pas contaminé.
- La matière première est congelée immédiatement à bord pour assurer la fraîcheur.
- Aucun solvant n'est utilisé pour extraire l'huile.

On pourrait néanmoins se poser la question de la sécurité pour l'alimentation humaine car l'huile de Calanus est un « *Novel Food* »...

En 2010 une première étude a été réalisée afin de vérifier la tolérance à l'huile de Calanus chez l'humain [2]. Quinze sujets en bonne santé (11 hommes et 4 femmes) ont été divisés en trois groupes. De l'huile de Calanus a été administrée sous forme de gélules deux fois par jour pendant 4 semaines. Un groupe a reçu 1 capsule de 500 mg deux fois par jour (dose totale d'1 g/jour), le deuxième groupe a reçu 2 capsules de 500 mg deux fois par jour (2 g/j), et le troisième groupe a reçu 4 capsules de 500 mg deux fois par jour (4 g/j). Les effets indésirables ont été évalués aux semaines 2 et 4. En outre, des échantillons de sang ont été prélevés au départ et après 2 et 4 semaines pour les analyses des différents paramètres. Deux sujets ayant reçu la plus forte dose d'huile de Calanus ont signalé des effets secondaires mineurs au sujet de leur transit intestinal, qui s'est accéléré. Un sujet du groupe ayant reçu une dose intermédiaire a au contraire rapporté un transit moins fréquent. Par ailleurs 5 sujets ont signalé des effets positifs, notamment une augmentation de l'énergie, une facilité de défécation, une diminution de la faim et une diminution de des douleurs articulaires ou musculaires après un effort.

Cette étude peut paraître très limitée mais un essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle (le « Gold Standard » pour les études) a été réalisée à l'hôpital universitaire de Tromsø en Norvège ; les résultats ont été publiés en 2016 [3]. Soixante-quatre sujets ont consommé 2 g d'huile de Calanus sous forme de gélule, chaque jour pendant une période d'un an. Un groupe de 53 sujets a consommé des gélules de placebo. Au début de l'étude, à 6 et 12 mois, une série d'évaluations a été réalisée, notamment : signes vitaux, évaluations hématologiques, et notification des effets indésirables. La prise de nourriture et l'exercice physique ont été contrôlés au moyen d'un questionnaire. Résultats :

le traitement à l'huile de Calanus n'a eu aucun effet sur les paramètres de sécurité mesurés. Une légère augmentation de l'incidence de l'eczéma a été rapportée dans le groupe huile de Calanus, mais la réponse était de nature mineure, non statistiquement significative après contrôle des comparaisons multiples et ne pouvait en aucun cas être attribuée au traitement.

Au vue de tous ces éléments l'huile de *C. finmarchicus* peut être considérée comme parfaitement sûre pour la consommation humaine.

## La composition unique de l'huile de Calanus

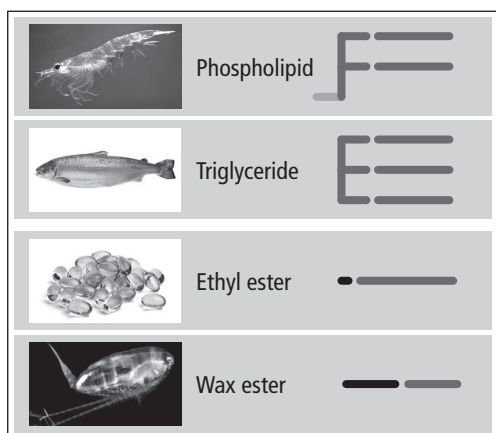
L'huile de Calanus est donc une toute nouvelle source de lipides marins. Contrairement à l'huile de poisson qu'il faut filtrer et distiller pour retirer les nombreux polluants (PCB, dioxines, méthyl-mercure), l'huile de Calanus est non raffinée. En effet *C. finmarchicus* fait partie du zooplancton et se situe donc au début de la chaîne alimentaire marine. Il n'y a pas de bioaccumulation, donc pas besoin de raffinage.

Comme l'ensemble des lipides marins, l'huile de Calanus est riche en acides gras polyinsaturés, surtout oméga-3.

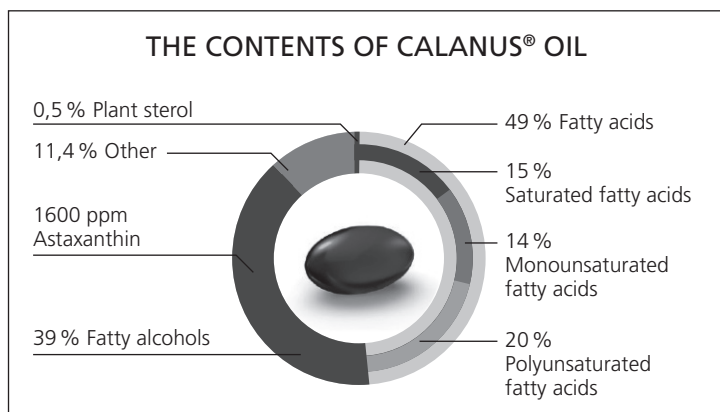
À l'instar du krill (une autre espèce du zooplancton) le Calanus contient de l'astaxanthine, un pigment de la famille des caroténoïdes. C'est lui qui donne la couleur rose aux crevettes et aux flamands roses par exemple. L'astaxanthine donne une couleur rouge rubis spécifique à l'huile de Calanus. C'est un excellent antioxydant qui pourrait être utile pour traiter de nombreux problèmes de santé chez l'homme [4]. Il agirait comme neuro-protecteur de concert avec les oméga-3 EPA et DHA [5]. Elle est présente à hauteur de 0,1%, soit 1 mg pour 1000 mg d'huile de Calanus.



Mais l'huile de *C. finmarchicus* diffère de la traditionnelle huile de poisson, et même de l'huile de krill, quant à sa composition lipidique. En effet, la majorité des lipides du Calanus se trouvent sous forme d'esters de cire, où les acides gras sont estérifiés à des alcools gras [6].



Les oméga-3 de l'huile de Calanus diffèrent donc des trois autres formes vues au chapitre précédent.



Les esters de cire peuvent représenter 80 à 90 % des lipides de l'huile de Calanus, alors que les triglycérides, les phospholipides et les acides gras libres ne sont que des constituants mineurs.

Les 49 % d'acides gras de l'huile de Calanus (dont 15 % de saturés, 14 % de mono-insaturés et 20 % de polyinsaturés) sont estérifiés aux alcools gras pour la formation du constituant majeur : les esters de cire.

## Composition en acides gras de l'huile de calanus

À première vue la composition en acides gras de l'huile de calanus peut paraître un peu surprenante. Mais elle cache un secret...

Voici son profil lipidique [7] :

Classes d'acides gras	Acides gras	g/100g
Saturés	C14:0 (acide myristique)	10,7
	C15:0 (acide pentadécylique)	0,5
	C16:0 (acide palmitique)	5
	C18:0 (acide stéarique)	0,4
Mono-insaturés	C16:1 n-7 (acide palmitoléique, oméga-7)	1,5
	C18:1 n-9 (acide oléique, oméga-9)	0,3
	C20:1 n-9 (acide gondoïque, oméga-9)	1,5
	C22:1 n-11 (acide cétoléique, oméga-11)	3
	C24:1 n-9 (acide nervonique, oméga-9)	0,4
Polyinsaturés oméga-6	C18:2 n-6 (acide linoléique - LA)	0,5
	C20:4 n-6 (acide arachidonique - AA)	0,2
Polyinsaturés oméga-3	C18:3 n-3 (acide alpha-linolénique - ALA)	0,7
	C18:4 n-3 (acide stéaridonique - SDA)	7,3
	C20:5 n-3 (EPA)	6,5
	C22:5 n-3 (acide docosapentaénoïque - DPA)	0,3
	C22:6 n-3 (DHA)	3,9

**NB : tous les acides gras de l'huile de calanus ne sont pas présents dans ce tableau.**

Première chose marquante avec l'huile de Calanus : les acides gras mono-insaturés à chaîne longue, comme l'acide cétoléique (C22:1 n-11) et l'acide gondoïque (C20:1 n-9). L'acide cétoléique, qui est un oméga-11 est peu connu, y compris des professionnels de la nutrition. Pourtant ses propriétés sont très intéressantes.

Ces acides gras mono-insaturés à longue chaîne (céto-léique et gondoïque) seraient particulièrement protecteurs sur le plan métabolique. Les études sur la souris montrent qu'ils pourraient avoir des effets anti-inflammatoires, qu'ils amélioreraient la résistance à l'insuline, diminueraient la taille des adipocytes, abaisseraient le cholestérol total et le LDL, et réduiraient les lésions d'athérosclérose. Chez l'humain les études montrent qu'ils pourraient agir à *minima* comme l'acide oléique (oméga-9 particulièrement présent dans l'huile d'olive par exemple) en abaissant le cholestérol total et le LDL, sans affecter le HDL [8].

Autre point très intéressant : l'acide cétoléique améliore l'efficacité de la conversion de l'ALA en EPA et DHA. Nous savons que les oméga-3 ALA se convertissent assez peu en formes actives, mais cet oméga-11 du Calanus pourrait augmenter ce processus.

Certains chercheurs pensent aussi que les alcools gras du Calanus pourraient avoir les mêmes propriétés que le polyco-sanol de la canne à sucre (lui-même composé d'alcools gras mais à chaînes encore plus longues). Les alcools gras, y compris d'autres sources (ex: onagre), ont diverses propriétés (anti-inflammatoires, hypocholestérolémiantes, hypoglycémiantes), ce qui laisse penser que les impacts bénéfiques de l'huile de Calanus ne sont pas tous imputables aux oméga-3, mais possiblement aux alcools gras... [9]

La deuxième spécificité est la présence d'un oméga-3 particulier : l'acide stéaridonique (SDA). Ce n'est pas un acide gras oméga-3 à longue chaîne comme l'EPA ou le DHA car il a le même nombre de carbones que l'acide alpha-linolénique (ALA), que l'on trouve dans le lin ou les noix. Mais il a une double liaison en plus. Le SDA n'est pas présent dans l'alimentation européenne courante. On peut le trouver néanmoins à hauteur de 1 % dans l'huile de chanvre. Par contre, en Amérique, des huiles de colza (canola) et soja génétiquement modifiés en contiennent. Côté compléments alimentaires on trouve désormais des huiles végétales en capsules, riches en SDA : l'échium et l'ahiflower. Ce sont des plantes qui possèdent la delta-6-désaturase et qui synthétisent le SDA.

Le SDA présente un réel intérêt pour la santé humaine : c'est un oméga-3 postérieur à la delta-6-désaturase, enzyme souvent déficiente et phase limitante du métabolisme des oméga-3 chez l'homme. Cette étape étant sautée, le SDA est donc beaucoup plus facilement transformable en EPA [10]. Cette conversion en EPA est environ 4,5 fois plus élevée que pour l'acide alpha-linolénique (ALA) [11].

L'huile de Calanus contient ainsi les trois oméga-3 les plus importants : le DHA, l'EPA et le SDA. Elle permet un apport direct en oméga-3 à longue chaîne préformés (EPA, DPA et DHA), ou bien indirect et facilement formés à partir du SDA.

Le SDA est aussi le compétiteur du GLA (acide gamma-linolénique, oméga-6) et peut, par une voie indirecte, réduire l'inflammation. En effet cette compétition pour l'enzyme élongase réduit la quantité de GLA converti en acide arachidonique pro-inflammatoire.

Mais en réalité ce n'est pas seulement la présence de ces acides gras qui compte, mais sous quelle forme nous les retrouvons...

Si les phospholipides d'oméga-3 semblent avoir un plus grand intérêt que les triglycérides d'oméga-3, ceux sous forme d'esters de cire peuvent produire pour leur part des effets métaboliques importants dus à une assimilation et à une activation d'un récepteur situé dans la partie distale de l'intestin, ce que nous verrons au chapitre suivant. C'est ce phénomène qui rend l'huile de Calanus unique !



## Références

1. <https://www.calanus.no/>
2. Jorde R. Safety and tolerability of oil from *Calanus finmarchicus* in human subjects [study report]. Submitted to Calanus AS, Tromsø, Norway by Professor Terje Larsen: University of Tromsø, Faculty of Biomedicine, Tromsø, Norway; 2010.
3. Tande KS, Vo TD, Lynch BS. Clinical safety evaluation of marine oil derived from *Calanus finmarchicus*. Regul. Toxicol. Pharmacol. 2016 Oct.; 80: 25-31.
4. Fakhri S, Abbaszadeh F, Dargahi L, Jorjani M. Astaxanthin: A mechanistic review on its biological activities and health benefits. Pharmacol. Res. 2018 Oct.; 136: 1-20.
5. Barros MP, Poppe SC, Bondan EF. Neuroprotective properties of the marine carotenoid astaxanthin and omega-3 fatty acids, and perspectives for the natural combination of both in krill oil. Nutrients. 2014 Mar. 24; 6(3): 1293-317.
6. Jensen S, Ragnarsdottir O, Johannsson R. Oil from *Calanus finmarchicus* – Composition and Possible Use: A Review. Journal of Aquatic Food Product Technology. 2013; 28(1): 74-83.
7. Cook CM, Larsen TS, Derrig LD, Kelly KM, Tande KS. Wax Ester Rich Oil From The Marine Crustacean, *Calanus finmarchicus*, is a Bioavailable Source of EPA and DHA for Human Consumption. Lipids. 2016 Oct.; 51(10): 1137-1144.
8. Yang ZH, Emma-Okon B, Remaley AT. Dietary marine-derived long-chain monounsaturated fatty acids and cardiovascular disease risk: a mini review. Lipids Health Dis. 2016; 15: 201.
9. Schots PC, Pedersen AM, Eilertsen KE, Olsen RL, Larsen TS. Possible Health Effects of a Wax Ester Rich Marine Oil. Fron.t Pharmacol. 2020 Jun 26;11:961.
10. Whelan J. Dietary stearidonic acid is a long chain (n-3) polyunsaturated fatty acid with potential health benefits. J. Nutr. 2009 Jan;139(1):5-10.
11. James MJ, Ursin VM, Cleland LG. Metabolism of stearidonic acid in human subjects: comparison with the metabolism of other n-3 fatty acids. Am. J. Clin. Nutr. 2003 May;77(5):1140-5.



# CHAPITRE



## ABSORPTION DES ESTERS DE CIRE D'OMÉGA-3 : LES SECRETS DE L'HUILE DE CALANUS !

### **Introduction**

Les études ont montré qu'il existait des différences d'absorption pour les acides gras oméga-3 EPA et DHA suivant la forme biochimique dans laquelle ils se trouvaient, à savoir : triglycérides (huile naturelle de poisson), esters éthyliques (certains nutraceutiques ou médicaments) ou phospholipides (krill). Mais qu'en est-il de ceux du Calanus sous forme d'esters de cire ?

## Absorption et biodisponibilité des oméga-3 de l'huile de Calanus

Il est établi que la digestion des esters de cire chez les animaux terrestres n'est pas aussi efficace que chez les poissons ou les oiseaux de mer. Ces derniers digèrent les esters de cire à hauteur de 85 %, contre 40 à 50 % pour le rat et moins de 25 % seulement pour le chien [1].

On peut dès lors se poser la question de l'assimilation de l'huile de Calanus contenant 85 % d'esters de cire chez l'humain, qui n'est autre qu'un mammifère terrestre !

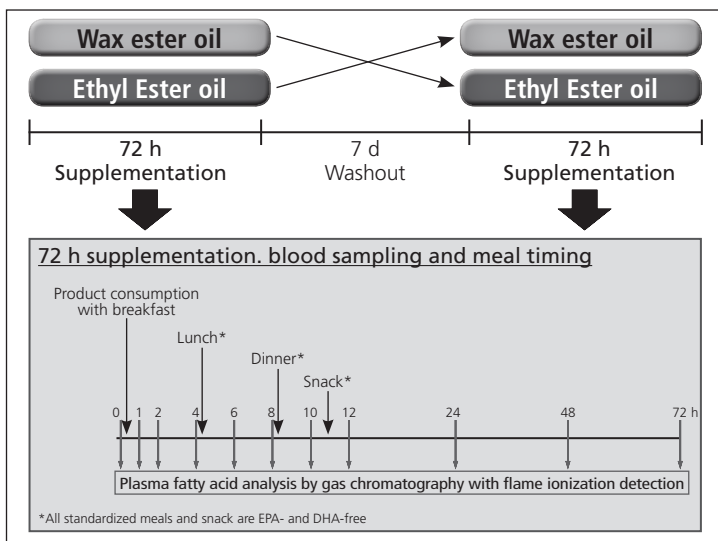
Pour répondre à cette problématique un essai clinique randomisé en crossover a été conduit chez *Biofortis Clinical Research*, Addison (Illinois, Etats-Unis). Les résultats ont été publiés dans les revues scientifiques *Lipids* [2] et *FASEB (Federation of American Societies for Experimental Biology)* [3]. Et les résultats ont été surprenants, vraiment surprenants...

Dix-huit personnes ont participé à l'étude, la toute première du genre. Il s'agit d'un essai clinique évaluant la cinétique d'absorption de l'EPA et du DHA, sous forme d'esters de cire (huile de Calanus®) ou bien d'esters éthyliques (LOVAZA®, aussi connu sous le nom d'OMACOR®), sur une période de 72 heures. De façon randomisée (au hasard) les participants ont été assignés à prendre soit 8 capsules de 500 mg d'huile de Calanus (4 g) apportant un total de 260 mg d'EPA et 156 mg de DHA, soit 1 capsule d'un gramme d'huile apportant 465 mg d'EPA et 375 mg de DHA, sous forme d'esters éthyliques. Après une période de 7 jours de washout (sans traitement) les groupes ont été inversés (crossover). Les concentrations en EPA et DHA ont été mesurées dans le plasma sur une période de 72 h : au début, puis au bout d'une, 2,



4, 6, 8, 10, 12, 24, 48 et 72 h, après une prise unique. Le tout avec un petit déjeuner exempt d'EPA et DHA et contenant environ 25 g de lipides.

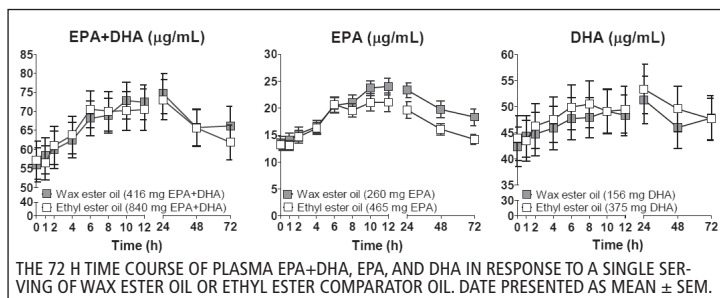
Voici le schéma de l'étude :



Ce qui est marquant dans cette étude c'est la différence des taux d'EPA et DHA entre les deux groupes. En effet le groupe Calanus® reçoit 260 mg d'EPA et 156 mg de DHA, soit un total de 416 mg d'oméga-3 longue chaîne, alors que le groupe LOVAZA® reçoit 465 mg d'EPA et 375 mg de DHA, soit un total de 840 mg. C'est le double ! Malgré cette différence flagrante les résultats ont été en faveur de l'huile de Calanus !

En effet les taux plasmatiques, évalués avec la méthode de l'aire sous la courbe (AUC), n'ont pas montré de différence

significative entre les deux groupes pour le total EPA+DHA ou pour le DHA seul.



En revanche pour l'EPA seul, l'air sous la courbe était significativement plus élevée pour le Calanus comparativement à l'huile éthyl ester ! Cette augmentation est survenue 6 à 8 heures après le début de l'étude (iAUC<sub>0-72h</sub> : 514 ±47 pour le Calanus versus 313 ±49 µg\*h/mL, pour LOVAZA®, p = 0.009).

Cette augmentation de l'EPA retardée dans le temps pourrait venir de l'hydrolyse lente des esters de cire dans l'intestin grêle. Une autre hypothèse (probablement la meilleure explication) est la conversion du SDA en EPA, car l'huile de Calanus en contient 300mg pour les 4g utilisés dans l'étude.

Quoi qu'il en soit cet essai clinique a démontré que les oméga-3 à longue chaîne sous forme d'esters de cire sont parfaitement absorbés, et bénéficient même d'une biodisponibilité que ceux d'huile éthyl ester (taux sanguins équivalents avec de plus petits apports). Par ailleurs l'huile de Calanus permet une augmentation marquée du taux plasmatique d'EPA au bout de 6 à 8 heures.

## Calanus versus poisson versus krill : la biodisponibilité des trois huiles évaluées par l'index oméga-3

Une étude plus récente, publiée en mars 2023, a comparé la biodisponibilité de l'huile de Calanus avec de l'huile de poisson (de qualité Epax) et de krill [4]. Les doses journalières d'EPA et DHA cumulées étaient à peu près équivalents pour les trois groupes : 242 mg pour l'huile de Calanus, 248 mg pour l'huile de poisson et 286 mg pour l'huile de krill. L'index oméga-3, c'est-à-dire le cumul EPA + DHA dans les globules rouges dosé par prise de sang a été utilisé pour vérifier la biodisponibilité des oméga-3 dans les trois huiles. Ce paramètre a évolué positivement et de façon similaire dans les trois groupes. Cette étude confirme de nouveau la biodisponibilité des oméga-3 dans l'huile de Calanus. Dans le bilan des acides gras érythrocytaires, l'acide arachidonique, l'oméga-6 précurseur de molécules inflammatoires, a baissé dans les trois groupes. Le ratio oméga-6 / oméga-3 s'est aussi amélioré avec les trois sources. Fait étonnant, le taux de SDA dans le groupe Calanus n'a pas augmenté malgré la bien plus haute teneur en SDA pour le Calanus comparativement aux deux autres huiles. Ceci vient du fait que le SDA est facilement converti en EPA. Il n'y a donc pas surstockage du SDA, mais bel et bien une conversion en EPA participant à l'augmentation de l'index oméga-3 !

## Le récepteur GPR120

Les études précliniques ont montré que l'huile de Calanus pouvait avoir des effets anti-obésité, antidiabétiques, anti-inflammatoires et pouvait même augmenter la capacité aérobie (ces caractéristiques seront développées au chapitre suivant).

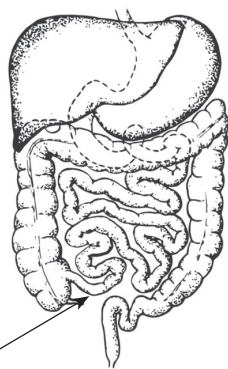
Ces effets remarquables viendraient des oméga-3, et pas réellement de leurs propriétés intrinsèques, mais plutôt de la localisation de leur absorption. Voyons ceci plus en détails...

On pense que les esters de cire sont digérés plus doucement et que leur hydrolyse et la libération des composants biologiquement actifs se produit principalement dans la partie distale (éloignée) de l'intestin [5].

Or il a été démontré que lorsque l'EPA et le DHA sont délivrés directement dans le côlon (étude sur l'animal), et non pas dans l'estomac ou le jéjunum proximal (début du deuxième fragment du grêle), la glycémie chute ! [6]

Ceci interviendrait grâce à une hormone intestinale, une incrétine, le glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Sécrétée par les cellules L de l'iléon en réponse à un repas, le GLP-1 entraîne une sécrétion d'insuline et une baisse de la faim. Or les cellules L productrices de GLP-1 ont été localisées dans l'intestin distal (iléon et côlon), dans lesquels elles sont co-localisées avec un récepteur sensible aux oméga-3, le récepteur 120 couplé à la protéine G (G-protein-coupled receptor 120), plus simplement appelé GPR120.

Les récepteurs GPR120 se situent sur la fin de la dernière partie du grêle (iléon) et le côlon.



L'activation de ce récepteur va permettre la sécrétion de GLP-1 et donc une baisse du sucre sanguin !

De plus, l'activation du GPR120 est connue pour produire des effets anti-inflammatoires et augmenter la sensibilité à l'insuline [7].

En outre une dysfonction du GPR120 conduirait à l'obésité. Cela a été démontré chez l'animal, mais aussi chez l'homme [8].

On comprend donc l'importance de ce récepteur et de sa bonne activation !

On pense que l'action anti-obésité de l'huile de Calanus, démontré dans une étude préclinique sur la souris [9], serait due à l'activation du GPR120 par les oméga-3. Ces derniers transiteraient dans tout le grêle pour parvenir à la partie distale. Ce délai de digestion peut s'expliquer par une action ralentie des lipases sur les esters de cire.

Comme nous l'avons vu plus haut les esters de cire ne présentent aucun inconvénient. On a finalement démontré qu'ils permettent une parfaite assimilation des acides gras, mais avec une cinétique particulière. C'est finalement par une hydrolyse beaucoup plus lente que les esters de cire d'oméga-3 atteignent la partie distale de l'intestin. Ceci permet l'activation d'un récepteur clé, sans pour autant compromettre leur absorption, bien au contraire. Les secrets de l'huile de Calanus ont finalement été percés !



## Conclusion

### Les esters de cire, une toute nouvelle forme d'oméga-3 disponible !

L'huile de Calanus contient des acides gras oméga-3 sous forme d'esters de cire, contrairement à l'huile de poisson (triglycérides) ou à l'huile de krill (phospholipides). Cette forme biochimique naturelle, mais très spéciale, permet aux oméga-3 de l'huile de Calanus d'être digérés plus doucement par les lipases et de parvenir à une partie éloignée de l'intestin (fin de l'iléon), où ils activent les récepteurs GPR120. Il s'en suit des effets métaboliques bénéfiques que les oméga-3 classiques (triglycérides et même phospholipides) ne pourraient induire. L'huile de Calanus est ainsi un produit unique en son genre ! Elle pourrait permettre la prévention, voire le traitement, de toutes sortes de maladies métaboliques, ce que nous allons voir au chapitre suivant.



## Références

1. Jensen S, Ragnarsdottir O, Johannsson R. Oil from *Calanus finmarchicus* – Composition and Possible Use: A Review. *Journal of Aquatic Food Product Technology*. 2013; 28(1): 74-83.
2. Cook CM, Larsen TS, Derrig LD, Kelly KM, Tande KS. Wax Ester Rich Oil From The Marine Crustacean, *Calanus finmarchicus*, is a Bioavailable Source of EPA and DHA for Human Consumption. *Lipids*. 2016 Oct.; 51(10): 1137-1144.
3. Cook CM, Larsen TS, Derrig LD, Kelly KM, Tande KS. Absorption of Eicosapentaenoic acid (EPA) and Docosahexaenoic acid (DHA) in Wax-Ester Rich Oil from the Marine Crustacean, *Calanus finmarchicus*, in Healthy Men and Women. *The FASEB Journal* 2016, 30:1 supplement, 684.5-684.5.
4. Vosskötter F, Burhop M, Hahn A, Schuchardt JP. Equal bioavailability of omega-3 PUFA from *Calanus* oil, fish oil and krill oil: A 12-week randomized parallel study. *Lipids*. 2023 Mar 24.
5. Verschuren PM, Nugteren DH. Evaluation of jojoba oil as a low-energy fat. 2. Intestinal transit time, stomach emptying and digestibility in short-term feeding studies in rats. *Food Chem Toxicol*. 1989 Jan;27(1):45-8.
6. Morishita M, Tanaka T, Shida T, Takayama K. Usefulness of colon targeted DHA and EPA as novel diabetes medications that promote intrinsic GLP-1 secretion. *J Control Release*. 2008;132:99–104.
7. Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, Fan W, Li P, Lu WJ, Watkins SM, Olefsky JM. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell*. 2010 Sep 3;142(5):687-98.
8. Ichimura et al. Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human. *Nature*. 2012 Feb 19;483(7389):350-4.
9. Höper AC, Salma W, Sollie SJ, Hafstad AD, Lund J, Khalid AM, Raa J, Aasum E, Larsen TS. Wax esters from the marine copepod *Calanus finmarchicus* reduce diet-induced obesity and obesity-related metabolic disorders in mice. *J Nutr*. 2014 Feb;144(2):164-9.







# CHAPITRE



## LES APPLICATIONS SANTÉ DE L'HUILE DE CALANUS : LES ÉTUDES PRÉCLINIQUES

### **L'huile de Calanus a-t-elle été étudiée ?**

L'huile de Calanus est considérée comme un *Novel Food*. Pour y voir plus clair voici la définition donnée par l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) : *Les Novel Foods sont des aliments ou ingrédients alimentaires non consommés dans la Communauté européenne avant 1997. Ils peuvent être d'origine végétale, animale, issus de la recherche scientifique et technologique, mais aussi de traditions ou de cultures alimentaires de pays tiers.*

Dans le cas précis du Calanus c'est simplement une espèce animale qui n'était pas utilisée jusqu'ici pour la consommation humaine... (Simplement par les poissons dans la chaîne alimentaire marine !).

On peut dès lors se demander s'il y a eu des études de faites puisque le produit est tout nouveau. La réponse est oui. Tout d'abord pour qu'il puisse être accepté comme *Novel Food*, et donc possible pour la consommation humaine, mais aussi pour en démontrer ses effets positifs. Pour cela nous disposons de différents essais précliniques. Nous le verrons au chapitre suivant, il y a également des essais cliniques sur l'humain.

## L'huile de Calanus : des applications santé nombreuses !

### Obésité

L'obésité, définie par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30, est un véritable fléau dans les pays occidentaux. À côté de l'exercice et d'une alimentation équilibrée, l'huile de Calanus est probablement un traitement de choix. Plusieurs études ont montré des résultats impressionnants. Les voici :

Des souris ont été rendues obèses par un régime alimentaire riche en graisses à base de lard (High Fat Diet, HFD), contenant 46 % des calories sous forme de lipides, 18 % en protides et 36 % en glucides [1]. L'étude sur 27 semaines comptait 3 groupes de de souris : 1) HFD (« High fat Diet »). 2) HFD + supplémentation en huile de Calanus à hauteur de 1,5%. 3) HFD seule pendant 7 semaines, puis supplémentation en huile de Calanus (1,5%) pour la période restante. L'ajout d'huile de Calanus a été compensé par l'élimination de 1,5 % de saindoux, de sorte que la teneur totale en graisse soit similaire et que les régimes restent équivalents sur le plan énergétique. Des souris nourries normalement

(« chow diet » contenant 18, 72 et 10 % d'énergie provenant respectivement des protides, glucides et lipides) ont été utilisées comme contrôles maigres.

Résultats : L'huile de calanus a réduit la prise de poids de 16 % et l'accumulation de graisse abdominale de 27 %. Elle a aussi réduit la taille des adipocytes (cellules grasses). Les effets de l'huile de calanus ont été non seulement préventifs, mais également thérapeutiques. En effet l'huile s'est avérée bénéfique, que la supplémentation soit commencée avant ou après l'apparition de l'obésité et de l'intolérance au glucose. On ne sait pas si ce sont les oméga-3 ou bien l'astaxanthine qui sont responsables de ces effets positifs (peut-être une synergie des deux ?). Les auteurs de l'étude ont fait remarquer que la concentration en oméga-3 dans le régime à base d'huile de Calanus était considérablement inférieure à celles utilisées dans des études similaires faisant état d'effets bénéfiques sur l'obésité...

Une autre étude a été réalisée en utilisant des caractéristiques similaires, avec notamment une « High Fat Diet » (HFD, 45 % des calories sous forme de lipides), mais dans le but de comparer les effets métaboliques des oméga-3 EPA et DHA sous forme d'esters de cire ou bien d'esters éthyliques [2]. Les souris ont été nourries avec une HDF, puis au bout de 7 semaines un groupe a reçu 1 % d'oméga-3 esters de cire et un autre groupe 0,2 % d'oméga-3 sous forme d'esters éthyliques, de telle sorte que les quantités d'EPA et DHA soient équivalentes dans les deux groupes. Un troisième groupe a été nourri seulement avec la HFD pendant toute la durée de l'étude, comme témoin. Les résultats ont été stupéfiants une fois de plus : la prise de poids a été réduite de 21 % dans le groupe esters de cire, comparativement au groupe HFD. Le groupe esters éthyliques n'a pas eu d'effet car la prise de

poids était presque égale au groupe témoin. La graisse abdominale a aussi été réduite de 34 % dans le groupe Calanus !

Finalement une troisième étude dont le but était d'examiner le devenir de esters de cire en analysant les tissus adipeux et hépatiques de souris nourries avec une HFD et supplémentée en huile de Calanus, est venue confirmer les résultats précédents : un apport minime d'huile de Calanus (2 %) réduit la prise de poids induite par une alimentation riche en graisse [3].

## Diabète de type 2

Le diabète de type 2 (85 % des diabètes) est une maladie métabolique qui engendre une hyperglycémie chronique. Il est aussi appelé diabète gras car il touche souvent des personnes en surpoids ou obèses. La graisse intra-abdominale, vectrice de cytokines inflammatoires, et donc d'inflammation de bas grade, est impliquée dans le phénomène de résistance à l'insuline. Là aussi l'huile de Calanus pourrait être d'une aide précieuse.

Il a été démontré que l'huile de Calanus augmente l'expression de l'ARNm de l'adiponectine dans le tissu adipeux [1, 2]. C'est particulièrement important car un taux élevé de cette hormone réduit le risque de diabète de type 2... [4]. Autre fait rapporté : la tolérance au glucose a été améliorée de 16 % [1]. Les différentes investigations scientifiques peuvent laisser penser que l'huile de Calanus possède un véritable effet antidiabétique par les mécanismes suivants : diminution de l'inflammation, de la glycémie, la résistance à l'insuline, de la taille des adipocytes et augmentation de l'adiponectine.

Une étude clinique menée pendant deux ans par la Charles University de Prague a démontré que l'huile de Calanus, ingérée quotidiennement à raison de 2,5 grammes par jour, améliore considérablement la sensibilité à l'insuline. Les chercheurs ont utilisé la méthode dite du clamp euglycémique hyperinsulinémique, considérée comme la méthode de référence pour analyser la sensibilité à l'insuline de tout le corps. D'autres analyses de données sont en cours et tous les résultats de cette étude seront publiés dans des revues internationales à comité de lecture. Les scientifiques à Prague, ainsi que la société Calanus AS, sont satisfaits que les résultats reflètent les essais précliniques antérieurs [5].

## Hypertension artérielle

L'hypertension est une maladie très courante en occident. En France par exemple, 30 % de la population est touchée. Ce n'est vraiment pas un problème de santé à prendre à la légère. C'est la première cause d'accident vasculaire cérébral (AVC).

Une étude a montré que l'huile de Calanus contrecarrait les effets de l'angiotensine 2, un puissant vasoconstricteur produit par l'activation du système rénine-angiotensine. Les souris ont été initialement soumises à une alimentation riche en graisses pendant 8 semaines avec 2 % d'huile de Calanus, ou sans [6]. Par la suite, les animaux de chaque groupe ont été randomisés pour l'administration (perfusion) d'angiotensine 2 ou d'une solution saline pendant encore deux semaines, tout en conservant le même régime alimentaire. Les pressions artérielles systolique et diastolique sont restées stables pendant la partie initiale d'alimentation (semaines 3 à 8), sans différences entre les groupes. La perfusion d'angio-

tensine 2 a produit une augmentation de 17 % de la pression systolique et de 13 % sur la pression diastolique. En revanche, dans le groupe Calanus cette augmentation n'a été que de 5 %. La réponse hypertensive due au traitement a donc été clairement diminuée par la supplémentation en huile de Calanus. Par ailleurs la fibrose et l'inflammation ont été aggravées dans l'aorte après la perfusion d'angiotensine 2. Cependant, la réponse inflammatoire a été bloquée par la supplémentation en huile de Calanus. Ce dernier point, ainsi que l'effet des oméga-3 sur le tonus vasculaire, pourraient expliquer l'effet antihypertenseur de l'huile de ce fabuleux crustacé !

## Athérosclérose

L'athérosclérose est une maladie dans laquelle les artères de moyen et gros calibre sont plus ou moins obstruées par des plaques d'athérome contenant cholestérol, lipides, et autres éléments comme des produits du sang, des débris cellulaires, du calcium... Elle est responsable entre autres de la maladie coronarienne.

Une étude a été conduite sur des souris sensibles à l'athérosclérose (apoE-/-) : trois groupes de 10 souris ont été nourries avec un régime différent : 1) Alimentation riche en graisses seule. – 2) Alimentation riche en graisses supplémen-tée avec 1 % d'huile de Calanus. – 3) Alimentation riche en graisses additionnée de 0,88 % d'huile de maïs et 0,12 % d'EPA/DHA éthyl esters (Omacor®) [7]. Fait important à noter : les groupes Calanus et Omacor® contenaient la même quantité d'EPA et DHA. Les résultats furent impressionnants : la supplémentation en huile de Calanus a diminué l'athérosclérose de l'aorte de 36,5 % comparativement au groupe

alimentation riche en graisse seule (sachant que le groupe supplémenté en EPA/DHA esters éthyliques était intermédiaire). Cette étude a aussi révélé qu'en dépit de quantités équivalentes en EPA/DHA dans les groupes Calanus et ethyl esters, les taux plasmatiques de ces deux acides gras étaient supérieurs dans le groupe enrichi en huile de Calanus, prouvant sa supériorité sur le plan de la biodisponibilité. Il se peut néanmoins que les résultats sur l'athérosclérose soient dus à l'astaxanthine ou bien à une synergie entre ce pigment (caroténoïde) et les oméga-3.

## Flexibilité métabolique et fonction cardiaque

Le diabète et l'obésité sont caractérisés par un afflux important d'acides gras vers le cœur, conduisant le muscle cardiaque à d'avantage utiliser les acides gras au détriment du glucose. Cependant le taux d'absorption des acides gras peut dépasser les capacités de combustion, entraînant une accumulation d'intermédiaires lipidiques (triglycérides, diglycérides, céramides) et d'espèces réactives de l'oxygène (radicaux libres) qui, avec le temps, créent un état dit « lipotoxique » et altèrent le métabolisme du cœur, ainsi que la fonction ventriculaire.

Une étude a été réalisée sur des souris afin de savoir si une supplémentation en huile de Calanus ou une infusion d'exénatide (un médicament antidiabétique, analogue des incréтины) pouvaient contrebalancer les altérations du métabolisme du cœur induites par l'obésité, et améliorer la récupération post-ischémique (le sang a été coupé au cœur pendant 20 min), ainsi que la fonction ventriculaire gauche [8]. Ont été utilisés plusieurs groupes de souris pour compa-

raison, toutes nourries avec une alimentation riche en graisse (HFD) pour les rendre obèses, pendant 12 semaines. Ensuite pour une durée de 8 semaines les trois groupes étaient les suivants: HFD seule, HFD+ 2 % d'huile de Calanus, et HFD + perfusion d'exénatide. Un groupe de contrôle de souris maigres et nourries normalement depuis le début a été utilisé comme contrôle. La récupération post-ischémique des cœurs de souris recevant la HFD avec de l'huile de Calanus était supérieure à celle des souris recevant la HFD non supplémentée et des souris recevant la HFD avec l'exénatide (meilleur développement de la pression, de la contractilité et des propriétés de relaxation). L'huile de Calanus a également protégé le cœur de l'ischémie, ce qui pourrait avoir des implications pour la prévention des maladies cardiaques liées à l'obésité, ont conclu les chercheurs.

## Hypertrophie cardiaque

La cardiomyopathie hypertrophique regroupe des troubles cardiaques qui provoquent l'épaississement (hypertrophie) et le raidissement des parois des ventricules (les deux cavités inférieures du cœur). Cette pathologie est la plupart du temps causée par une anomalie génétique héréditaire.

Dans une étude animale (souris) une hypertrophie cardiaque a été induite par des injections sous-cutanées d'isoprotérénol (un agoniste des récepteurs adrénérgiques) pendant 14 jours consécutifs [9]. L'huile de Calanus a été administrée par voie orale pendant 4 semaines. Le traitement à l'huile de Calanus a significativement amélioré les altérations structurelles et fonctionnelles induites par l'isoprotérénol à l'échocardiographie. Elle a également réduit le poids relatif du cœur, diminué de manière significative les enzymes cardiaques élevées (LDH et CK-MB, des enzymes qui aug-



mentent en cas d'infarctus par exemple), amélioré les marqueurs de l'oxydation, les changements histopathologiques et ultrastructuraux dans les tissus cardiaques et a empêché le dépôt de collagène interstitiel.

Cette étude, pour la première fois, a fourni différents types de preuves soutenant l'effet bénéfique de l'huile de Calanus contre l'hypertrophie cardiaque. Cet effet anti-hypertrophique de l'huile de Calanus passe par la régulation du remodelage myocardique et du stress oxydatif.

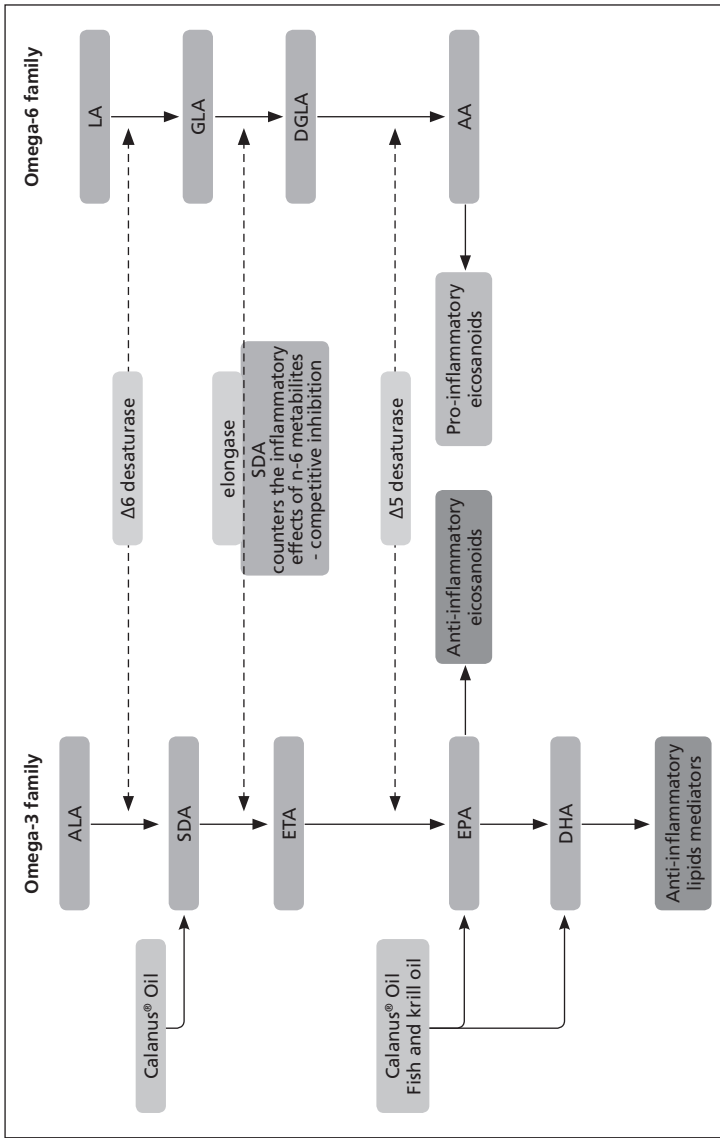
## Maladies inflammatoires

L'inflammation est un élément physiopathologique de toute maladie. L'inflammation dite de bas grade, ou silencieuse, est un facteur de risque pour les maladies métaboliques.

L'étude sur les souris rendues obèses par une alimentation riche en graisses a montré que la supplémentation en huile de Calanus induisait une baisse de l'infiltration de macrophages de plus de 70 %, accompagnée d'une expression réduite de l'ARNm de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-6 notamment) [1]. Ces résultats ont clairement montré que l'huile du précieux copépode atténuait la réponse inflammatoire induite par l'obésité.

L'huile de Calanus peut donc avoir des effets anti-inflammatoires via une augmentation du métabolisme des acides gras, et consécutivement une diminution de la taille des adipocytes (eux-mêmes vecteurs de cytokines inflammatoires).

Mais l'huile est aussi une source d'oméga-3, venant contrecarrer les médiateurs inflammatoires de la série



oméga-6. En termes plus simples l'équilibre oméga-6/oméga-3 est amélioré et cela donne naissance à moins de médiateurs pro-inflammatoires.

L'huile de Calanus est source d'EPA et DHA, producteurs de médiateurs anti-inflammatoires. Le SDA, acides gras oméga-3 rare dans l'alimentation, mais largement présent dans l'huile de Calanus, présente deux avantages : favoriser la conversion en EPA et rentrer en compétition avec le GLA, empêchant ainsi la biosynthèse d'acide arachidonique, oméga-6 pro-inflammatoire.

## Stéatose hépatique non alcoolique

La stéatose hépatique, ou plus simplement la maladie du foie gras, est une pathologie extrêmement fréquente dans les pays occidentaux. En cause une alimentation excessive, ultra-transformée, hyperglucidique et notamment trop riche en sucres simples (fructose). La correction de l'alimentation est une nécessité absolue, mais l'huile de Calanus peut être un réel plus.

Les études précédemment citées sur les souris obèses ont montré que l'huile de Calanus pouvait :

- Réduire la stéatose hépatique de 41 % [1].
- Diminuer la concentration en triglycérides dans le foie de 52 % [2].

Les oméga-3 sont largement utilisés pour le traitement de la stéatose hépatique, mais il faut comprendre que l'huile de Calanus peut agir différemment des oméga-3 classiques (triglycérides) ou médicamenteux (éthyl esters), via l'activation des récepteurs GPR120.

## Microbiote

Des chercheurs ont observé les changements dans le microbiote (flore intestinale) chez des souris rendues obèses par une alimentation riche en graisse (HFD). Quatre groupes ont été comparés : alimentation normale, HFD, HFD + Calanus et HFD + exénatide (un médicament antidiabétique, analogue des incrétines) [9].

La supplémentation en huile de Calanus a conduit à une surreprésentation des bactéries du genre *Lactobacillus* et *Streptococcus*, deux souches souvent liées à la perte de poids et à un effet anti-inflammatoire. La consommation d'huile de Calanus a aussi amené à une sous-représentation de *Bifidobifila*, un genre qui augmente avec une alimentation riche en graisses animales saturées et lié aux maladies inflammatoires de l'intestin.

Cette modulation positive du microbiote se rajoute à la liste des avantages documentés de l'huile de Calanus !

## Capacité aérobie

La capacité aérobie (durée pendant laquelle un sujet peut soutenir un effort sollicitant un pourcentage le plus élevé possible du  $VO_2$  max) est un autre paramètre qui a été amélioré chez les souris nourries avec une HFD et supplémentées en huile de Calanus [2]. Ce point peut être intéressant pour les sportifs, ou même seulement pour les personnes affaiblies. En effets de nombreux témoignages font mention de diminution de la fatigue avec la supplémentation en huile de Calanus...

## DMLA

La dégénérescence maculaire liée à l'âge, ou DMLA, est une maladie dégénérative de la rétine, d'évolution chronique, qui touche les personnes de plus de 50 ans.

Il existe une forme dite humide, caractérisée par le développement de vaisseaux anormaux dans la région maculaire, responsables de l'apparition d'hémorragies et d'œdème au niveau de la macula.

La DMLA sèche, ou atrophique, quant à elle entraîne une perte progressive des cellules visuelles de la macula. Elle est responsable d'une atteinte de la vision centrale, mais épargne le champ de vision périphérique (latéral), permettant au patient de maintenir une relative autonomie.

Les acides gras oméga-3 à longue chaîne et les caroténoïdes sont couramment prescrits pour ralentir l'évolution de la DMLA.

Une étude animale (modèle murin) de DMLA sèche provoquée par injection sous-rétinienne de polyéthylène glycol (PEG)-400 a testé l'efficacité d'huile de poisson avec de la lutéine *versus* une formulation de lutéine et d'astaxanthine avec de l'huile de Calanus [11]. La supplémentation avec les deux formulations s'est avérée exercer une activité antioxydante et anti-inflammatoire significative. Les chercheurs ont ajouté que la formulation à base d'huile de Calanus semblait être plus protectrice que celle à base d'huile de poisson, probablement en raison de la biodisponibilité plus élevée des oméga-3.

## Conclusion au sujet des études précliniques

Il est difficile de dire si les effets de l'huile de Calanus sont imputables aux oméga-3 EPA et DHA ou bien à d'autres composants comme l'astaxanthine, les phytostérols ou les alcools gras... Quoiqu'il en soit l'huile de Calanus agit comme un tout et procure des effets métaboliques surpuissants bien que ses constituants ne se retrouvent qu'en quantité minime !

Nul doute que l'huile de Calanus puisse servir à la prévention et au traitement de nombreuses maladies métaboliques dans le futur.



## Références

1. Höper AC, Salma W, Khalid AM, Hafstad AD, Sollie SJ, Raa J, Larsen TS, Aasum E. Oil from the marine zooplankton *Calanus finmarchicus* improves the cardiometabolic phenotype of diet-induced obese mice. *Br. J. Nutr.* 2013 Dec.; 110(12): 2186-93.
2. Höper AC, Salma W, Sollie SJ, Hafstad AD, Lund J, Khalid AM, Raa J, Aasum E, Larsen TS. Wax esters from the marine copepod *Calanus finmarchicus* reduce diet-induced obesity and obesity-related metabolic disorders in mice. *J. Nutr.* 2014 Feb.; 144(2): 164-9.
3. Pedersen AM, Salma W, Höper AC, Larsen TS, Olsen RL. Lipid profile of mice fed a high-fat diet supplemented with a wax ester-rich marine oil. *Eur. J. Lipid. Sci. Technol.* 2014, 116: 1718-26.
4. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2009 Jul. 8; 302(2): 179-88.
5. Calanus oil improves insulin sensitivity in elderly women – Promising results of a newly finished intervention study : <https://www.calanus.no/research-and-development/calanus-oil/calanus-oil-improves-insulin->

sensitivity-in-elderly-women-promising-results-of-a-newly-finished-intervention-study

6. Salma W, Franekova V, Lund T, Höper A, Ludvigsen S, Lund J, Aasum E, Ytrehus K, Belke DD, Larsen TS. Dietary Calanus oil antagonizes angiotensin II-induced hypertension and tissue wasting in diet-induced obese mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2016 May; 108: 13-21.
7. Eilertsen KE, Mæhre HK, Jensen IJ, Devold H, Olsen JO, Lie RK, Brox J, Berg V, Elvevoll EO, Osterud B. A wax ester and astaxanthin-rich extract from the marine copepod *Calanus finmarchicus* attenuates atherogenesis in female apolipoprotein E-deficient mice. *J. Nutr.* 2012 Mar.; 142(3): 508-12.
8. Jansen KM, Moreno S, Garcia-Roves PM, Larsen TS. Dietary Calanus oil recovers metabolic flexibility and rescues postischemic cardiac function in obese female mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2019 Aug 1;317(2):H290-H299.
9. Abdellatif SY, Fares NH, Elsharkawy SH, Mahmoud YI. Calanus oil attenuates isoproterenol-induced cardiac hypertrophy by regulating myocardial remodeling and oxidative stress. *Ultrastruct Pathol.* 2023 Jan 2;47(1):12-21.
10. Schots PC, Jansen KM, Mrazek J, Pedersen AM, Olsen RL, Larsen TS. Obesity-induced alterations in the gut microbiome in female mice fed a high-fat diet are antagonized by dietary supplementation with a novel, wax ester-rich, marine oil. *Nutr Res.* 2020 Nov;83:94-107.
11. Melecchi A, Amato R, Lapi D, Dal Monte M, Rusciano D, Bagnoli P, Cammalleri M. Increased efficacy of dietary supplement containing wax ester-rich marine oil and xanthophylls in a mouse model of dry macular degeneration. *Front Pharmacol.* 2022 Oct 13;13:1038730.







# CHAPITRE

# 6

## LES PREUVES DE L'HUILE DE CALANUS : LES ESSAIS CLINIQUES

Nous avons vu au chapitre précédent qu'il existait un certain nombre d'études précliniques sur l'huile de Calanus. Elles ont permis de vérifier ses effets et de se rendre compte de tout son potentiel. Vous l'avez compris, l'huile de Calanus possède des actions physiologiques supplémentaires aux autres formes d'oméga-3, ce qui la rend particulièrement indiquée dans les maladies métaboliques comme le pré-diabète, le diabète de type 2, la stéatose hépatique et l'obésité.

L'amélioration du profil métabolique et de la composition corporelle (mensurations, taux de masse grasse...) suite à la prise d'huile de Calanus, notamment en combinaison avec de l'activité physique, a été évaluée dans des études cliniques. Les voici :

## Condition physique, composition corporelle

Une étude a évalué les changements de condition physique après un programme d'exercices en combinaison avec une supplémentation en huile de Calanus [1]. Cinquante-cinq femmes, sédentaires en bonne santé et âgées de 65 à 80 ans, ont été incluses dans l'étude. Les participants ont été divisés en deux groupes : entraînement physique + supplémentation en huile de Calanus, ou exercice + placebo (huile de tournesol). Le programme d'intervention physique comprenait un entraînement en circuit fonctionnel (deux fois par semaine, 45 min + 15 min d'étirements) et de la marche nordique (une fois par semaine, 60 min) pendant 16 semaines. Un test de condition physique senior, un test d'effort sur vélo ergomètre, de la force de la main, et la composition corporelle (poids, IMC, masse grasse...) ont été évalués avant et après le programme. Les résultats montrent que la condition physique et la composition corporelle se sont améliorées après le programme d'exercices dans les deux groupes. Par rapport au groupe placebo, le groupe Calanus a connu une amélioration significativement plus élevée de la force fonctionnelle du bas du corps, évaluée par le test de la chaise. À noter également que dans le groupe Calanus il y a eu une diminution statistiquement significative de graisse viscérale. Le groupe placebo a également montré une diminution de cette variable mais de façon non significative statistiquement.

## Exercice, alimentation saine et huile de Calanus

Un essai contrôlé randomisé de 12 semaines a été mené sur 134 personnes en bonne santé, mais en surpoids (IMC

28,4 ± 5,8 kg), et non entraînées physiquement.[2] Les participants, 96 femmes et 38 hommes, âgés d'une soixantaine d'années (59,4 ± 5,6 ans), ont été répartis dans l'un des quatre groupes suivants: 1) groupe témoin sans intervention; 2) uniquement du sport avec 2 entraînements par semaine de musculation et cardio; 3) ces exercices associés à des conseils diététiques conformes aux directives de la Société Allemande de Nutrition; 4) ces exercices combinés à l'apport de 2 g par jour d'huile de Calanus. La composition corporelle (analyse par bio impédancemétrie), ainsi que les marqueurs du métabolisme du glucose et des lipides sanguins, ont été analysés au début et à la fin de l'étude. Les baisses les plus élevées en ce qui concerne la graisse corporelle ont été observées dans le groupe Calanus (-1,70 kg) et dans le groupe conseils diététiques (-1,41 kg). Les résultats de cette étude pilote suggèrent que des exercices modérés associés soit à la prise d'huile de Calanus, soit à une alimentation saine, peuvent favoriser la perte de graisse chez des sujets âgés en surpoids et non entraînés. Bien évidemment on peut imaginer que si l'alimentation équilibrée se rajoute à l'huile de Calanus et au sport, les résultats seraient encore meilleurs!

## Index oméga-3

Une étude a évalué l'effet de l'huile de Calanus sur les taux sanguins d'oméga-3 en utilisant l'indice oméga-3 (taux d'EPA et DHA cumulés en % sur le total des acides gras dans les membranes des globules rouges) [3]. Les données proviennent en fait d'un essai contrôlé randomisé plus large (celui cité au paragraphe précédent). Pour cette analyse, des échantillons de 72 participants ont été analysés. Parmi ceux-ci, 36 ont effectué des exercices 2 fois par semaine et ont

reçu 2 g d'huile de Calanus, ce qui a fourni 124 mg d'acide stéaridonique (SDA), 109 mg d'EPA et 87 mg de DHA par jour, tandis que l'autre groupe a fait de l'exercice uniquement et a servi de témoin. Les résultats furent les suivants : l'indice oméga-3 est passé de 6,07 % au départ à 7,37 % après 12 semaines dans le groupe Calanus, alors qu'il n'y avait pas de changements significatifs dans le groupe témoin. Il est important de noter que cette hausse de l'indice oméga-3 est particulièrement performante au vu de la faible quantité d'EPA et DHA apportée. Elle pourrait être comparable à ce que permettrait de plus grandes quantités d'oméga-3 sous forme « classiques », c'est-à-dire des triglycérides, comme trouvés dans l'huile de poisson. Il convient de noter qu'une augmentation de seulement 1 % réduirait déjà le risque de mort cardiaque subite [4]. Cette amélioration franche de l'indice oméga-3 peut être expliquée par deux phénomènes : en plus des apports d'EPA et DHA de l'huile de Calanus, le SDA se transforme très facilement en EPA dans l'organisme ; elle contient également une quantité non négligeable (environ 70 mg / 2 g) d'acide cétoléique, un acide gras mono-insaturé oméga-11. Or une étude a démontré que l'acide cétoléique stimulait la conversion de l'ALA en EPA et DHA dans les hépatocytes humains [5]. Par conséquent, on peut émettre l'hypothèse que cet acide gras pourrait avoir contribué aux niveaux élevés d'EPA et DHA observés dans les érythrocytes et à l'amélioration de l'indice oméga-3. Au total l'huile de Calanus est donc performante pour augmenter les taux d'oméga-3 à longue chaîne dans l'organisme.

## Fonction cardiorespiratoire

Une étude a évalué les effets bénéfiques possibles de l'entraînement physique avec une supplémentation en huile de

Calanus sur les paramètres cardiorespiratoires et d'adiposité (tissu gras) chez les femmes âgées [6].

Cinquante-cinq femmes, âgées de 62 à 80 ans, avec un IMC de 19 à 37, ont été recrutées et assignées au hasard pour recevoir 4 mois supplémentation en huile de Calanus ou un placebo (huile de tournesol). Les deux groupes ont suivis un programme d'entraînement : 60 minutes d'entraînement en circuit, des exercices posturaux et des exercices au poids de corps, dans une salle de sport deux fois par semaine, ainsi qu'une séance aérobie de marche nordique une fois par semaine.

La composition corporelle a été déterminée par absorptiométrie à rayons X en double énergie (DXA) et les paramètres cardiorespiratoires ont été mesurés à l'aide de la spiroergométrie et des tests hémodynamiques PhysioFlow.

Les deux groupes ont eu une augmentation de la masse maigre tandis que la masse grasse a été réduite dans les jambes et le tronc ainsi que dans les régions androïde et gynoïde. La teneur en graisse du tronc (en pourcentage de la graisse totale) était plus faible dans le groupe Calanus par rapport au groupe placebo.

Les chercheurs ont examiné les effets de l'entraînement aérobie et en résistance avec l'huile de Calanus ou le placebo sur la condition cardiorespiratoire et la contribution relative des mécanismes centraux, c'est-à-dire le débit cardiaque et la différence artério-veineuse périphérique d'oxygène ( $a-vO_2$ diff). La capacité cardiorespiratoire, exprimée en  $VO_2$ max, ainsi que la ventilation ont augmenté dans les deux groupes, quel que soit le type de supplémentation. Une augmentation de  $a-vO_2$ diff était présente dans les deux groupes alors que le débit cardiaque, et par conséquent le volume d'éjection

systolique, n'a augmenté que dans le groupe Calanus. Au total les résultats ont montré que l'ajout d'huile de Calanus a renforcé l'amélioration du débit cardiaque et a induit un changement dans le phénotype corporel vers une masse grasse du tronc plus faible et une masse maigre plus élevée.

## Obésité et prédiabète

Les causes de la résistance à l'insuline, le processus aboutissant au diabète de type 2, sont multiples. Cependant l'obésité abdominale et les dysfonctionnements associés du tissu adipeux viscéral, comme l'augmentation de la sécrétion d'acides gras non estérifiés, d'hormones et de médiateurs pro-inflammatoires dans le sang, semblent jouer un rôle clé dans le développement de la résistance à l'insuline.

Le prédiabète, caractérisé par une glycémie entre 1,10 et 1,25 (à partir de 1,26 on considère qu'il y a du diabète) est un facteur de risque établi de progression vers le diabète de type 2. L'état intermédiaire entre la tolérance normale au glucose et le diabète de type 2 établi est associé à des maladies micro et macrovasculaires (maladie coronarienne et l'insuffisance cardiaque diastolique). Il est donc absolument nécessaire de ne pas laisser la résistance à l'insuline s'installer.

Une étude sur le potentiel de l'huile de Calanus dans ce domaine a été réalisée auprès de 43 patients obèses [7]. Ils ont été répartis en deux groupes, pour recevoir soit 2 grammes d'huile de Calanus (4 capsules de 500 mg), soit 2 g d'huile de paraffine.

Dans l'ensemble, l'insuline à jeun, l'indice HOMA-IR (permettant de mesurer la résistance à l'insuline) et l'indice de résistance à l'insuline hépatique ont été significativement

améliorés après une supplémentation 12 semaines en huile de Calanus.



## Références

1. Dad'ová K, Petr M, Šteffl M, et al. Effect of Calanus Oil Supplementation and 16 Week Exercise Program on Selected Fitness Parameters in Older Women. *Nutrients*. 2020;12(2):481. Published 2020 Feb 14.
2. Wasserfurth P, Nebl J, Schuchardt JP, et al. Effects of Exercise Combined with a Healthy Diet or Calanus finmarchicus Oil Supplementation on Body Composition and Metabolic Markers-A Pilot Study. *Nutrients*. 2020;12(7):2139.
3. Wasserfurth P, Nebl J, Boßlau TK, Krüger K, Hahn A, Schuchardt JP. Intake of Calanus finmarchicus oil for 12 weeks improves omega-3 index in healthy older subjects engaging in an exercise programme. *Br. J. Nutr.* 2021 Feb 28;125(4):432-439.
4. Harris WS, von Schacky C. Omega-3 fatty acids, acute coronary syndrome, and sudden death. *Curr. Cardio. Risk. Re.p* 2008;2:161–166.
5. Østbye TK, Berge GM, Nilsson A, Romarheim OH, Bou M, Ruyter B. The long-chain monounsaturated cetoleic acid improves the efficiency of the n-3 fatty acid metabolic pathway in Atlantic salmon and human HepG2 cells. *Br. J. Nutr.* 2019 Oct 14;122(7):755-768.
6. Štěpán M, Dad'ová K, Matouš M, Krauzová E, Sontáková L, Koc M, Larsen T, Kuda O, Štich V, Rossmesilová L, Šiklová M. Exercise Training Combined with Calanus Oil Supplementation Improves the Central Cardiodynamic Function in Older Women. *Nutrients*. 2021 Dec 29;14(1):149.
7. Burhop M, Schuchardt JP, Nebl J, Müller M, Lichtinghagen R, Hahn A. Marine Oil from *C. finmarchicus* Enhances Glucose Homeostasis and Liver Insulin Resistance in Obese Prediabetic Individuals. *Nutrients*. 2022 Jan 17;14(2):396.







# CHAPITRE



## LES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES D'HUILE DE CALANUS

### Législation

L'huile de Calanus a reçu l'approbation *Novel Food* au sein de l'Union Européenne dans une décision qui confirme sa sécurité en tant que source viable d'acides gras oméga-3.

Un processus de longue date avait été engagé par la société Calanus AS, débuté en 2011, lorsque la firme norvégienne a demandé l'approbation pour l'utilisation de l'huile comme ingrédient de complément alimentaire [1].

Aux États-Unis l'huile de Calanus a obtenu le statut de GRAS (Generally Recognized As Safe).

Au Canada elle a aussi été approuvée : NNHPD (Natural and Non-prescription Health Products Directorate).

## Allégations autorisées par l'EFSA

Il existe des allégations santé autorisées par l'EFSA (*European Food Safety Authority*) au sujet des oméga-3 à longue chaîne. Elles sont en lien avec la santé oculaire, cardiovasculaire, la grossesse, etc. Généralement les allégations sont autorisées pour un apport de 250mg de DHA ou bien pour un cumul d'EPA+DHA [2].

L'huile de Calanus apporte une nouvelle forme d'oméga-3, qui pourrait être active sur le métabolisme glucidique et lipidique en dessous de ces quantités définies légalement. L'assimilation retardée et leur action sur le récepteur GPR120 en est la principale raison.

## Le Calanus, les oméga-3 de 3<sup>e</sup> génération !

Pourquoi prendre un complément d'oméga-3 alors que l'on peut en obtenir en mangeant des sardines, des maquereaux ou du saumon ?

Les apports en EPA et DHA sont souvent insuffisants dans la population générale. Prendre un complément est alors un moyen simple de se rapprocher des besoins qui sont estimés à 250mg d'EPA et de DHA (500mg au total) par jour en moyenne, selon les apports nutritionnels conseillés (ANC) pour la population française [3]. Il y a également un intérêt évident pour les personnes qui ont une aversion au poisson.

Mais le point le plus important à rappeler est le fait que l'huile de Calanus produit des effets métaboliques spécifiques, que les autres oméga-3 ne pourraient induire grâce à sa composition en esters de cire. Ainsi l'huile de Calanus

peut venir compléter les apports alimentaires en EPA et DHA, mais surtout produire un effet pharmacologique unique en activant les récepteurs GPR120 au niveau de l'intestin distal (fin de l'iléon) et agir sur le métabolisme des sucres et des graisses.

## Dosage des capsules

Généralement les capsules de 500 mg d'huile de Calanus contiennent des oméga-3 pour un total de 108 mg.

À noter également que l'huile de Calanus contient des mono-insaturés à longue chaîne : l'acide cétoléique et l'acide gondoïque, facilement utilisables comme source d'énergie et protecteur sur le plan cardiovasculaire ! L'huile de Calanus est une source importante de SDA qui se convertit facilement en EPA. Par ailleurs l'acide cétoléique (oméga-11) active encore plus cette conversion.

Et bien sûr l'astaxanthine le caroténoïde aux puissants effets antioxydants.

Voici la composition pour 2 capsules, c'est-à-dire la dose journalière recommandée :

	Acides gras	Pour 1 000 mg, soit 2 caps
Oméga-3	SDA	73 mg
	EPA	67 mg
	DHA	50 mg
Antioxydant naturel	Astaxanthine	1,8 mg
Alcools gras	Policosanols	334 mg

## Huile de Calanus *versus* huile de poisson

La quantité d'oméga-3 du Calanus peut paraître faible au vue de celle annoncée pour certaines capsules d'huile de poisson. Il est important de comprendre que **la qualité est ici plus importante que la quantité**. L'excellente biodisponibilité de ces acides gras ainsi que l'activation des récepteurs GPR120 en fait un produit unique et non concurrentiel de l'huile de poisson. Une prise concomitante d'huile de poisson et d'huile de Calanus pourrait tout à fait être envisageable par ailleurs.

### Stabilité

L'huile de Calanus est un produit stable dans le temps. Elle est en fait moins sensible au rancissement que les huiles de poisson sous forme d'esters éthyliques ou de triglycérides. Calanus AS a comme objectif interne un indice de peroxydation inférieur à 3mEq O<sub>2</sub>/kg (certains lots testés étaient inférieurs à 1 !), alors que les normes européennes sont de maximum 10... Après un stockage de 412 jours l'huile de Calanus a encore un TOTOX (total oxidation value) de 4 ! [1]. L'huile de Calanus, grâce à ses esters de cire et son astaxanthine, est un produit très stable. L'huile est donc garantie de toute première fraîcheur ; il n'y a pas les problèmes de relents de poisson qui peuvent survenir avec les huiles oxydées.

### Posologie conseillée

On conseille généralement 2 capsules de 500 mg, soit un total d'un gramme d'huile de Calanus par jour. Cependant une dose de 2 grammes (4 capsules) a été utilisée dans plusieurs études cliniques.

## Dose maximale

La dose maximale journalière est de 2,2 grammes.

Les capsules contenant généralement 500 mg d'huile de Calanus, il convient donc de ne pas dépasser le nombre de 4 par jour.

Le consommateur peut néanmoins être rassuré car l'huile de Calanus avait été évaluée jusqu'à des doses de 2 g sur une période d'un an [4] et même sur une période courte à une dose deux fois supérieure à la dose maximale prévue (4g/jour), sans effet secondaire négatif significatif [5].

## Contre-indication

La seule contre-indication est l'allergie aux crustacés.

## Précautions d'emploi

Comme tout complément d'acides gras oméga-3 il est important de demander un avis médical s'il y a prescription d'anticoagulants (les oméga-3 fluidifiant le sang via une diminution de l'agrégation plaquettaire).

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'huile de Calanus pendant la grossesse.

## Conclusion

L'huile de Calanus, une forme innovante d'oméga-3, considérée comme un complément alimentaire de 3<sup>e</sup> génération, est un produit unique de par sa composition biochimique et son activité physiologique.

Les oméga-3 esters de cire pourront ouvrir de nouvelles avenues dans le traitement de maladies métaboliques, dites « maladies de civilisation », comme l'hypertension, l'obésité, le diabète de type 2 et la stéatose hépatique.



## Références

1. Application for the Approval of Calanus® Oil as an Ingredient for Use in Food Supplements. Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council of 27th January 1997 Concerning Novel Foods and Novel Food Ingredients. November 10, 2011.
2. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to docosahexaenoic acid (DHA), eicosapentaenoic acid (EPA) [...].EFSA Journal 2011; 9(4): 2078.
3. ANSES. Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. Rapport d'expertise collective. Mai 2011. Edition scientifique.
4. Jorde R. Safety and tolerability of oil from Calanus finmarchicus in human subjects [study report]. Submitted to Calanus AS, Tromsø, Norway by Professor Terje Larsen: University of Tromsø, Faculty of Biomedicine, Tromsø, Norway; 2010.
5. Tande KS, Vo TD, Lynch BS. Clinical safety evaluation of marine oil derived from Calanus finmarchicus. Regul Toxicol Pharmacol. 2016 Oct.; 80: 25-31.



# CHAPITRE



## PROTOCOLES DE NUTRITHÉRAPIE AVEC L'HUILE DE CALANUS

Il paraît évident que l'huile de Calanus puisse trouver une place importante dans l'arsenal thérapeutique de la nutrithérapie. Le recours à cette forme spéciale d'oméga-3 (esters de cire) peut présenter différents avantages par rapport aux autres compléments comme l'huile de poisson et même l'huile de krill. Passons en revue les diverses pathologies pour lesquelles l'huile de Calanus, en complément d'autres mesures, présente un réel intérêt :

## Surpoids et obésité

### Alimentation

Alimentation hypocalorique et hypoglucidique (low carb). Mettre l'accent sur des aliments de faible densité calorique afin d'obtenir le volume alimentaire le plus important possible, tout en ayant de faibles apports caloriques. Il est important d'avoir une alimentation riche en végétaux pour faire le plein en prébiotiques et polyphénols. Le microbiote peut jouer un rôle central dans le poids de corps et l'adiposité. Éviter tous les aliments sucrés et boissons sucrées. Deux à trois portions de fruits par jour apporteront les seuls sucres simples de la ration. Légumes à volonté. Viandes maigres, volailles, poissons et œufs comme source de protéines. Avocat, olives et oléagineux sont à encourager. Ils ont un avantage par rapport aux huiles : la digestion des lipides est beaucoup plus longue car ils sont liés aux fibres (avocat), et l'absorption est même partielle (fruits à coque et graines). Veiller à corriger le ratio oméga-6 / oméga-3 car s'il est élevé il augmente le risque d'obésité. Généralement cela consiste à diminuer les oméga-6 et augmenter les oméga-3 : éviter les graisses animales, les huiles de tournesol et pépins de raisin, favoriser les poissons gras (sardines, maquereaux, harengs, anchois, truite et saumon) et les huiles de lin, cameline et colza.

**Huile de Calanus :** 2 capsules par jour tant que l'objectif de poids n'est pas atteint.

**Autres nutraceutiques :** il est important d'améliorer la fonction barrière de l'intestin car la translocation de débris bactériens (LPS) dans le sang favorise l'inflammation, augmente le stockage de graisses dans le tissu adipeux et la résistance à l'insuline [1]. La prise de glutamine permet de



réduire ce phénomène mais aussi de transformer la flore d'un profil « obèse » vers un profil « mince » [2]. L'usage de probiotiques, notamment *L. gasseri* et *L. rhamnosus* peut être indiqué [3]. La fucoxanthine, un caroténoïde issu d'une algue, favorise l'oxydation des acides gras et à la production de chaleur, diminue la résistance à l'insuline et la glycémie grâce à la régulation de la sécrétion de cytokines dans le tissu adipeux blanc [4]. La correction du statut en vitamine D est aussi un point important car son déficit favorise la résistance à l'insuline [5].

## Pré-diabète et diabète de type 2

### Alimentation

Alimentation hypocalorique, modérée en glucides (45 % des apports énergétiques) et à faible index glycémique. Éviter les aliments et boissons sucrés. Deux portions de fruits par jour, légumes à volonté. Légumineuses, produits céréaliers complets et patates douces comme sources d'amidon, modérément. Viandes maigres et poissons pour les sources de protéines. Il faut impérativement une faible consommation de graisses saturées car l'acide palmitique est impliqué dans la résistance à l'insuline. Les acides gras saturés doivent représenter moins de 7 % des apports caloriques totaux.

**Huile de Calanus:** 4 capsules / jour pendant 2 à 3 mois puis 2 / jour pendant 6 mois.

**Autres nutraceutiques:** berbérine [6], acide alpha-lipoïque, acide hydroxycitrique, garcinia cambogia, cannelle, chrome (**Glycemia Control**), curcumine [7], autres polyphénols. Par différents mécanismes toutes ces substances régulent la glycémie à la baisse.

## Stéatose hépatique

### Alimentation

Alimentation hypoglucidique, sans aucun sucre ajouté, faible en féculents (un peu de légumineuses et de produits complets). Deux fruits par jour, légumes à volonté. Protéines maigres (volailles). Cette alimentation doit être riche en oméga-3 car ils diminuent la synthèse de triglycérides par le foie : œufs oméga-3 (Bleu-Blanc-Cœur® en France, Tradilin® en Suisse et Columbus® en Belgique), poissons gras (sardines, maquereaux, harengs, anchois, truite et saumon), huiles de colza, de lin et de cameline, graines de chanvre, de lin et de chia.

**Huile de Calanus:** 4 capsules / jour pendant 2 mois puis 2 / jour pendant 6 mois.

**Autres nutraceutiques:** vitamine E naturelle, tocotriénols, chardon-Marie, vitamine D, curcumine, resvératrol, coenzyme Q10 [8, 9].

## Syndrome des ovaires polykistiques

### Alimentation

Alimentation hypoglucidique, sans aucun sucre ajouté, faible en féculents (un peu de légumineuses et de produits complets). Deux fruits par jour, légumes à volonté. Protéines maigres (volailles). Cette alimentation doit être riche en oméga-3 : œufs oméga-3 (Bleu-Blanc-Cœur® en France, Tradilin® en Suisse et Columbus® en Belgique), poissons gras (sardines, maquereaux, harengs, anchois,

truite et saumon), huiles de colza, de lin et de cameline, graines de chanvre, de lin et de chia.

Rajouter des épices aux propriétés hypoglycémiantes : cannelle de Ceylan ou de Madagascar, curcuma, curry doux, gingembre, cumin noir (Nigelle).

Si insuffisant, et si de l'insulinorésistance n'est pas retrouvée (indice HOMA correct) agir encore d'avantage sur l'inflammation et sur la sphère intestinale (dysbiose, hyperperméabilité, foyer inflammatoire d'origine intestinale) en rajoutant des évictions : arrêt du gluten et des produits laitiers.

**Huile de Calanus :** 2 capsules / jour pendant 3 mois

**Autres nutraceutiques :** Myo-inositol et D-chiro-inositol (**Inodys fertility**) [10], coenzyme Q10 [11], réglisse (contre-indiquée si hypertension), vitamine D, vitamine E, acide alpha-lipoïque, carnitine, N-acétylcystéine, chrome, magnésium, sélénium et zinc [12], ainsi que des probiotiques [13].

## Hypertension artérielle

### Alimentation

Mettre en place le régime DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension): fruits, légumes, légumineuses, céréales complètes, noix et graines, volailles et poissons, produits laitiers maigres. On évite les aliments salés et sucrés (excepté les fruits), les viandes rouges et les charcuteries. Le pain (riche en sel) est remplacé par des féculents complets, le fromage (riche en graisses saturées et en sel) par des laitages maigres. C'est une alimentation faible en sel et en graisses saturées. Le régime DASH ressemble un

peu à la diète méditerranéenne, mais contient moins de sodium.

**Huile de Calanus:** 2 par jour pendant 6 mois.

**Autres nutraceutiques:** Polyphénols d'Olive [14] (**Olivie® plus 30 x**, Perles du Désert, **Olivie® riche**, extraits d'ail noir, coenzyme Q10 et cacao (**Flavochino**) [15].

## Syndrome de l'intestin irritable avec prédominance de constipation

### Alimentation

L'alimentation devrait être personnalisée car les causes du syndrome de l'intestin irritable peuvent être variées. Les intolérances et hypersensibilités immunitaires sont différentes d'une personne à l'autre. Néanmoins l'éviction du gluten et des produits laitiers permet d'éviter la micro-inflammation intestinale, les réactions immuno-inflammatoires, l'hyperperméabilité (leaky gut) et la dysbiose. Si des gaz sont très présents une diète pauvre en FODMAPs peut être mise en place. Attention aux aliments grillés, brûlés ou torréfiés qui sont très agressifs pour la muqueuse digestive. Pour la constipation il faut veiller à une consommation suffisante en fibres et à l'hydratation (2 litres d'eau par jour).

**Huile de Calanus:** 1 à 2 capsule(s) / jour au long cours. L'huile de Calanus lubrifie le tube digestif jusqu'au côlon en raison de la résistance des esters de cire aux lipases.

**Autres nutraceutiques:** curcumine [16], psyllium, probiotique *Bifidobacterium longum* souche 35624 [17].



## Références

1. Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, Boccuto L, Salehi B, Sharifi-Rad J, Aiello V, Romano B, De Lorenzo A, Izzo AA, Capasso R. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients*. 2019 Nov 7;11(11):2690.
2. de Souza AZ, Zambom AZ, Abboud KY, Reis SK, Tannihão F, Guadagnini D, Saad MJ, Prada PO. Oral supplementation with L-glutamine alters gut microbiota of obese and overweight adults: A pilot study. *Nutrition*. 2015 Jun;31(6):884-9.
3. Wiciński M, Gębalski J, Gołębiewski J, Malinowski B. Probiotics for the Treatment of Overweight and Obesity in Humans-A Review of Clinical Trials. *Microorganisms*. 2020 Jul 29;8(8):1148.
4. Gammone MA, D’Orazio N. Anti-obesity activity of the marine carotenoid fucoxanthin. *Mar Drugs*. 2015 Apr 13;13(4):2196-214.
5. Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of vitamin D in insulin resistance. *J. Biomed. Biotechnol*. 2012;2012:634195.
6. Derosa G, Limas CP, Macías PC, Estrella A, Maffioli P. Dietary and nutraceutical approach to type 2 diabetes. *Arch. Med. Sci*. 2014 May 12;10(2):336-44.
7. Pivari F, Mingione A, Brasacchio C, Soldati L. Curcumin and Type 2 Diabetes Mellitus: Prevention and Treatment. *Nutrients*. 2019 Aug 8;11(8):1837.
8. Perumpail BJ, Li AA, John N, Sallam S, Shah ND, Kwong W, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. The Role of Vitamin E in the Treatment of NAFLD. *Diseases*. 2018 Sep 24;6(4):86.
9. Cicero AFG, Colletti A, Bellentani S. Nutraceutical Approach to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): The Available Clinical Evidence. *Nutrients*. 2018 Aug 23;10(9):1153.
10. Mendoza N, Diaz-Ropero MP, Aragon M, Maldonado V, Llanea P, Lorente J, Mendoza-Tesarik R, Maldonado-Lobon J, Olivares M, Fonolla J. Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecol. Endocrinol*. 2019 Aug;35(8):695-700.
11. Liu M, Zhu H, Hu X, Zhu Y, Chen H. Efficacy of coenzyme Q10 supplementation on glucose metabolism, lipid profiles, and biomarkers of inflammation in women with polycystic ovary syndrome: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Nov 13;99(46):e23130.
12. Günalan E, Yaba A, Yılmaz B. The effect of nutrient supplementation in the management of polycystic ovary syndrome-associated metabolic dysfunctions: A critical review. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc*. 2018 Nov 15;19(4):220-232.

13. Liao D, Zhong C, Li C, Mo L, Liu Y. Meta-analysis of the effects of probiotic supplementation on glycemia, lipidic profiles, weight loss and C-reactive protein in women with polycystic ovarian syndrome. *Minerva Med.* 2018 Dec;109(6):479-487.
14. Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, Calabriso N, Santarpino G, Verri T, De Caterina R. Effects of Olive Oil on Blood Pressure: Epidemiological, Clinical, and Mechanistic Evidence. *Nutrients.* 2020 May 26;12(6):1548.
15. Ghaffari S, Roshanravan N. The role of nutraceuticals in prevention and treatment of hypertension: An updated review of the literature. *Food Res. Int.* 2020 Feb;128:108749.
16. Ng QX, Soh AYS, Loke W, Venkatanarayanan N, Lim DY, Yeo WS. A Meta-Analysis of the Clinical Use of Curcumin for Irritable Bowel Syndrome (IBS). *J. Clin. Med.* 2018 Sep 22;7(10):298.
17. Yuan F, Ni H, Asche CV, Kim M, Walayat S, Ren J. Efficacy of *Bifidobacterium infantis* 35624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2017 Jul;33(7):1191-1197.





# TABLE DES MATIÈRES

<b>PRÉFACE</b> . . . . .	5
<b>CHAPITRE 1</b> . . . . .	9
<b>Les acides gras oméga-3 et la santé</b> . . . . .	9
Introduction . . . . .	9
Que sont les oméga-3? . . . . .	10
Oméga-3 végétaux <i>versus</i> oméga-3 animaux . . . . .	10
Les oméga-3 et l'inflammation . . . . .	12
Les oméga-3 et leurs applications santé . . . . .	15
Conclusion . . . . .	23
<b>CHAPITRE 2</b> . . . . .	27
<b>Les différentes formes d'oméga-3 marins</b> . . . . .	27
Triglycérides . . . . .	27
Esters éthyliques . . . . .	28
Phospholipides . . . . .	29

**CHAPITRE 3** . . . . . 35

**L'huile de Calanus, une innovation dans le domaine des oméga-3 !** . . . . . 35

    Qu'est-ce que le calanus ? . . . . . 35

    De l'huile de Calanus ? . . . . . 36

    Ecologie . . . . . 36

**CHAPITRE 4** . . . . . 47

**Absorption des esters de cire d'oméga-3 : les secrets de l'huile de Calanus !** . . . . . 47

    Introduction . . . . . 47

    Absorption et biodisponibilité des oméga-3 de l'huile de Calanus . . . . . 48

    Calanus versus poisson versus krill : la biodisponibilité des trois huiles évaluées par l'index oméga-3 . . . . . 51

    Le récepteur GPR120 . . . . . 51

    Conclusion . . . . . 54

**CHAPITRE 5** . . . . . 57

**Les applications santé de l'huile de Calanus : les études précliniques** . . . . . 57

    L'huile de Calanus a-t-elle été étudiée ? . . . . . 57

    L'huile de Calanus : des applications santé nombreuses ! . 58

    Diabète de type 2 . . . . . 60

    Hypertension artérielle . . . . . 61

    Athérosclérose . . . . . 62

    Flexibilité métabolique et fonction cardiaque . . . . . 63

    Hypertrophie cardiaque . . . . . 64

    Maladies inflammatoires . . . . . 65



Stéatose hépatique non alcoolique . . . . .	.67
Microbiote . . . . .	.68
Capacité aérobie . . . . .	.68
DMLA . . . . .	.69
Conclusion au sujet des études précliniques . . . . .	.70
<b>CHAPITRE 6 . . . . .</b>	<b>.73</b>
Les preuves de l'huile de Calanus: les essais cliniques. . .	.73
Condition physique, composition corporelle . . . . .	.74
Exercice, alimentation saine et huile de Calanus . . . .	.74
Index oméga-3 . . . . .	.75
Fonction cardiorespiratoire . . . . .	.76
Obésité et prédiabète. . . . .	.78
<b>CHAPITRE 7 . . . . .</b>	<b>.81</b>
Les compléments alimentaires d'huile de Calanus . . .	.81
Législation . . . . .	.81
Allégations autorisées par l'EFSA . . . . .	.82
Le Calanus, les oméga-3 de 3 <sup>e</sup> génération ! . . . . .	.82
Huile de Calanus <i>versus</i> huile de poisson . . . . .	.84
Conclusion . . . . .	.85
<b>CHAPITRE 8 . . . . .</b>	<b>.87</b>
Protocoles de nutrithérapie avec l'huile de Calanus .87	
Surpoids et obésité . . . . .	.88
Pré-diabète et diabète de type 2 . . . . .	.89
Stéatose hépatique. . . . .	.90
Syndrome des ovaires polykistiques. . . . .	.90

Hypertension artérielle . . . . .	.91
Syndrome de l'intestin irritable avec prédominance de constipation . . . . .	.92
<b>TABLE DES MATIÈRES.</b> . . . . .	.95

