



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Les avantages de l'utilisation des oméga-7 sur la santé

Présenté par : Aziz FARJALLAH

Soutenu le 27 septembre 2024 devant le jury constitué de

Docteur Aurélie URBAIN, Président

Docteur Éléonore REAL, Directeur de thèse

Docteur Damien REITA, Docteur en Pharmacie

Docteur Isabelle MAURER, Docteur en Pharmacie

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg

Liste des enseignants-chercheurs de la faculté de pharmacie de Strasbourg



2024-2025

Doyen
Directeurs adjoints

Esther KELLEBERGER
Julien GODET
Béatrice HEURDAULT
Ondie DICK
Léo FERREIRA-MOURAUX
Rachel MEJEZY

Directeur adjoint étudiant
responsable administrative

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe BILCHER
Nathalie BOLLANGER
Lise SOUREL
Rosal DOER
Suz ENNAHAN
Valérie GROTBOY
Philippe GEORGE
Béatrice HEURDAULT
Esther KELLEBERGER
Maxime LEHMANN
Eric REBOHON
Rachel RAATZ-NESTHAL
Francis HEGGERLIN
Yves BELY
Jean-Yves PABET
Françoise DONS
Valérie SOUPE-KERTH
Florence TITI
Thierry VANDAMME
Catherine VINETRON
Rosal WEHLE

Physiologie
Parasitologie
Chimie thérapeutique
Biophysique
Chimie analytique
Microbiologie
Bactériologie, Virologie
Pharmacie galénique
Bio-informatique
Biologie cellulaire
Chimie analytique
Pharmacologie
Droit et économie pharm.
Physique et Biophysique
Droit Economie pharm.
Toxicologie
Pharmacologie
Pharmacologie
Biogénétique
Pharmacogénétique
Pharmacie galénique

Maîtres de conférences :

Nicolas ANTON
Fátima SATOL
Martine BERSANTINI
Élisa DOMBARD
Aurélie SOUBEROU
Emmanuel SOUTANT
Véronique BRIBAN
Anne CADET
Thierry CHATAUREAU
Franziska CHREI
Guillaume CONZATTI
Marcello DE UGRO
Serge DURONT
Guillaume HANN-ARCHIPPE
Cédric JACQUESMARD
Julie KAPPNER
Nathalie NIEDERHOFER
Sergiu URTZ-ALUMBE
Sylvie FERROTEY
Roman PERTSCH
Frédéric REZYELLA
Stefano BASSAM
Étienne REAL
Andreas BECH
Ludvine BIFTAGL-KALOS
Carole KONZAN
Emilia SOK
Youssef SOUMBOU
Marie-Yvonne SPANEDA
Jérôme TERRAND
Nassera TOUNSI
Aurélie URBAIN
Bruno VAN OVERLOOP
Marie ZENOU

Pharmacie biogénétique
Biochimie
Chimie analytique
Biophysique
Pharmacochimie
Virologie et Microbiologie
Physiologie et physiopath.
Toxicologie
Pharmacologie
Pharmacie biogénétique
Pharmacie galénique
Pharmacochimie
Biologie cellulaire
Matières médicales
Chimie-informatique
Pharmacochimie
Pharmacologie
Pharmacochimie
Pharmacologie
Parasitologie
Chimie en flux
Biostatistiques
Microbiologie
Biochimie
Biophysique
Analyse du médicament
Toxicologie
Pharmacologie
Pharmacognosie
Chimie thérapeutique
Physiopathologie
Chimie physique
Pharmacogénétique
Physiologie
Chimie-informatique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien GODET
Jean-Marc LEISINGER
Bruno MOHLE
Pauline SOULAS-SPRAUEL
Geneviève UREAUD-SEUER

Biostatistiques - science des données
Biochimie
Pharm. clinique santé publique
Immunologie
Pharmacochimie

Enseignants contractuels

Alexandre CHAMBERT
Matthieu FENNER
Philippe GALAS
Philippe NANGE

Pharmacie d'officine
Pharmacie d'officine
Droit et économie pharm.
Ingénierie pharmaceutique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie BRUNET
Béatrice ÉTIENNE-CELLIERE
Vincent GEE

Parasitologie
Pharmacologie - pharm. clinique
Immunologie

Assistants hospitaliers universitaires

Abdelmalek BENDJAMA
Maxime DKTIT
Damien SETTA

Production de médicaments anticancéreux
Pharmacochimie
Biochimie

Le serment de Galien



SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.



Remerciement

Tout d'abord, je souhaite remercier la faculté de pharmacie de Strasbourg et l'ensemble de ses enseignants pour m'avoir formé et offert l'opportunité de faire partie de cette institution. Je suis honoré d'avoir réalisé mes études supérieures au sein de cette faculté prestigieuse, berceau de nombreux grands noms de la Pharmacie

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à ma directrice de thèse, le Docteur Éléonore REAL, pour avoir accepté de me guider dans ce projet et pour la confiance qu'elle m'a témoignée tout au long de la rédaction de ce mémoire. Son ouverture d'esprit, son professionnalisme, ainsi que sa patience et sa disponibilité, ont été des sources d'inspiration constantes.

Je souhaite également adresser ma plus profonde gratitude au Docteur Aurélie URBAIN, pour avoir accepté de présider mon jury de thèse, ainsi qu'au Docteur Isabelle MAURER et au Docteur Damien REITA, pour leur participation en tant que membres du jury. Je vous en serai éternellement reconnaissant.

Je dédie ce travail à ma mère, dont le soutien indéfectible m'a constamment poussé à me surpasser. Je tiens à la remercier de m'avoir toujours aidé à me relever face aux défis de la vie et d'avoir façonné la personne que je suis aujourd'hui.

À mon père, qui n'a jamais cessé de croire en moi et qui m'a encouragé à poursuivre mes rêves, je suis profondément reconnaissant. Sa sagesse m'a inculqué la discipline.

Je souhaite également exprimer toute ma gratitude à mes deux grandes sœurs, qui ont été présentes à chaque étape de mon parcours, que ce soit dans mes études, ma vie professionnelle ou personnelle. Votre amour inconditionnel et vos conseils avisés m'ont été d'une aide précieuse.

Enfin, à tous mes amis de la faculté de pharmacie de Strasbourg, ainsi qu'à ceux qui ne font pas partie de ce cercle mais qui ont été une véritable seconde famille pour moi, je vous remercie pour cette belle aventure partagée.

Table des matières

Liste des enseignants-chercheurs de la faculté de pharmacie de Strasbourg	2
Le serment de Galien	3
Remerciement	4
Table des matières.....	5
Liste des abréviations.....	8
Liste des figures et tableaux.....	10
Introduction.....	11
Biochimie des lipides	12
Les acides gras	12
I. Historique et classification des acides gras.....	12
II. Nomenclature	14
III. Types d'acides gras.....	15
1- Les acides gras essentiels.....	16
2- Les acides gras non-essentiels.....	18
Présentation des oméga-7.....	19
I. Acide palmitoléique	19
1- Description générale	19
2- Répartition dans la nature	20
II. L'acide vaccénique	23
1- Description générale	23
2- Répartitions dans la nature.....	24
III. L'acide paullinique	25
1- Description générale	25
2- Répartition dans la nature	26
IV. Acide ruménique.....	26
1- Description générale	26
2- Répartition dans la nature	27
V. Autres oméga-7.....	27
Anabolisme de l'acide palmitoléique.....	27
I. Précurseur : l'acide palmitique	27
II. Anabolisme de l'acide palmitoléique.....	28
III. Enzyme impliquée : la stéaryl-CoA 9-désaturase.....	29
1- Introduction à la SCD-1 (EC 1.14.19.1)	29
2- Répartition et isoformes	29
3- Structure de l'enzyme SCD-1	30
4- Mécanisme d'action	31

Impact de l'acide palmitoléique sur le diabète de type 2	33
1- Effet synergique de l'acide palmitoléique	35
2- Amélioration de la résistance à l'insuline	37
Implication de l'acide palmitoléique dans la lipolyse.....	43
L'acide palmitoléique est une lipokine	45
Effet sur le système cardiovasculaire.....	45
I. Définition de la maladie cardiovasculaire.....	45
II. Impact de l'acide palmitoléique sur le système cardiovasculaire	45
III. Athérosclérose.....	46
1- Définition de l'athérosclérose	46
2- Impact de l'acide palmitoléique sur l'athérosclérose.....	48
IV. Impact sur l'hypertension artérielle	50
Impact de l'acide palmitoléique sur les maladies digestives	51
I. Diminution de l'état inflammatoire des maladies digestives	51
II. La colite ulcéreuse active	52
1- Définition et prise en charge	52
2- Épidémiologie	53
3- Impact de l'acide palmitoléique sur la rectocolite hémorragique	53
Stéatose du foie gras non-alcoolique	54
I. Définition	54
II. Impact de l'acide palmitoléique sur la Stéatose du foie gras non-alcoolique.....	54
Infection par le virus Zika.....	55
I. Définition	55
II. Impact de l'acide palmitoléique sur l'apoptose des cellules trophoblastiques infectées	56
III. Le traitement à l'acide palmitoléique réduit le nombre de copies de l'ARN viral	57
IV. L'acide palmitoléique améliore la viabilité cellulaire des trophoblastes infectés par le ZIKV.....	57
V. L'acide palmitoléique protège contre le stress du réticulum endoplasmique induit par le ZIKV.....	57
Impact sur le cancer	58
I. Définition	58
II. Effet antitumoral de l'acide palmitoléique.....	59
La santé de la peau	59
I. Impact de l'acide palmitoléique sur la santé de la peau.....	59
II. Effets de l'acide palmitoléique sur le dommage cutané induit par les UV.....	63
III. Cicatrisation des plaies.....	64
IV. Traitement de l'acné <i>vulgaris</i>	64
Induction de la satiété	66

I.	Effet de l'acide palmitoléique sur la prise alimentaire	66
II.	Effet de l'acide palmitoléique sur les hormones de la satiété.....	66
III.	Effet de l'acide palmitoléique sur l'expression des gènes liés à la satiété.....	66
	Conclusion	68
	Bibliographie.....	70

Liste des abréviations

5-ASA	Acide 5-AminoSalicylique
AE	Apport Énergétique
AG	Acide Gras
AGMI	Acides Gras Monoinsaturé
AGPI	Acides Gras Polyinsaturé
AGS	Acides Gras Saturés
AGT	Acides Gras Totaux
AHI	Indice d'Hypertrophie Aortique
ALA	Acide α -Linoléique
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail
ApoB	Apolipoprotéine B100
ATGL	Adipose Triglyceride Lipase
b5R	Cytochrome b5 Réductase
CCK	CholéCystoKinine
CHOP	Protéine Homologue de la C/EBP
COX-2	Cyclo-Oxygénase 2
Cyt b5	Cytochrome b5
DHA	Acide DocosaHexAénoïque
DMT2	Diabète de Type 2
EPA	Acides EicosaPentAénoïque
FABP	Fatty Acid Binding Protein
FADS2	Désaturase 2 des Acides Gras
FAS	Acide Gras synthase
GFP	Green Fluorescent Protein
GLUT4	Glucose Transporteur de type 4
Gpx	Glutathion Peroxydase
GSH	Glutathion
HDL-C	High Density Lipoprotein-Cholestérol
HNF4 α	Facteur Nucléolaire Hépatocytaire-4 α
HNF4 γ	Facteur Nucléolaire Hépatocytaire-4 γ
HSL	Hormone-Sensitive Lipase
HTA	HyperTension Artérielle
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
ID	Diamètre Interne
ILR	Récepteur de l'IL-1
IMT	Épaisseur de l'Intimamédia
IRS	Substrats du Récepteur de l'Insuline
IUPAC	Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée
LA	Acide Linoléique
LDL-C	Low Density Lipoprotein-Cholestérol

LDLR	Récepteur au LDL
MCV	Maladie CardioVasculaire
MDH2	Malate DésHydrogénase
MMP-1	Métalloprotéinase Matricielle-1
MRV	Lignée Africaine du Virus Zika
NF- κ B	Nuclear Factor Kappa-B
OA	Acide Oléique
PA	Acide Palmitique
PC	Pyruvate Carboxylase
PCOL1	ProCOLlagène de type 1
PEPCK	PhosphoEnolPyruvate CarboxyKinase
PGE2	ProstaGlandine E2
PI3K	PhosphoInositide 3-Kinase
POA	Acide cis-PalmitOléique
PPAR α	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha
PRV	Lignée Asiatique du Virus Zika
RCH	Rectocolite Hémorragique
RE	Réticulum Endoplasmique
RFG	Régime Faible en Graisses
ROS	Espèces Réactives de l'Oxygène
RRG	Régime Riche en Graisses
SCD-1	Stéaryl-CoA 9-Désaturase 1
SHT	Spontanément HyperTendues
SOD	SuperOxyde Dismutase
TAG	Triacylglycérol ou triglycérides
TNF- α	Facteur de Nécrose Tumorale α
TNFR	Récepteur du TNF- α
UV	Ultra-Violet
VCAM	Vascular Cell Adhesion Molecule
VT	Épaisseur des Vaisseaux
XBP1	Spliced X Box Associated Protein 1
ZIKV	Virus Zika

Liste des figures et tableaux

I. Liste des figures

Figure 1 : Schéma des configurations cis ou trans de l'acide oléique (C18 : 1)	13
Figure 2 : Exemple de triglycéride.....	14
Figure 3 : Diverses nomenclatures d'un acide gras	14
Figure 4 : Structure des formes cis et trans de l'acide palmitoléique	20
Figure 5 : Photo d'un Argousier (Hippophae rhamnoides) avec fruits.....	21
Figure 6 : Structure de l'acide trans-vaccénique et de l'acide cis-vaccénique.....	23
Figure 7 : Structure de l'acide cis-paullinique	25
Figure 8 : Structure de l'acide ruménique	26
Figure 9 : Structure de l'acide palmitique (C16:0)	28
Figure 10 : Voie endogène de la synthèse de l'acide palmitoléique (C16 :1 n-7) et de l'acide vaccénique (C18 :1 n-7).....	29
Figure 11 : Structure de la SCD-1.....	31
Figure 12 : La voie du transfert d'électrons dans la désaturation des acides gras par la SCD-1.....	31
Figure 13 : Le complexe permettant la Δ 9-désaturation de l'acide palmitique pour donner l'acide palmitoléique.....	32
Figure 14 : Voie de signalisation IRS-PI3K-AKT	35
Figure 15 : Effet de l'acide palmitoléique sur le glucose plasmatique chez des souris	38
Figure 16 : Athérosclérose	48
Figure 17: Les effets de la supplémentation en acide palmitoléique sur la progression de l'athérosclérose chez les souris déficientes en LDLR	49
Figure 18: Les mécanismes de protection de l'acide palmitoléique contre le virus Zika.....	58
Figure 19: Les différentes couches de la peau	60

II. Liste des tableaux

Tableau 1 : Références nutritionnelles en acides gras (oméga-3 et oméga-6).....	17
Tableau 2 : Oméga-7 les plus courants	19
Tableau 3 : Types de nomenclatures pour l'acide palmitoléique	20
Tableau 4 : Types de nomenclatures pour l'acide vaccénique	23
Tableau 5 : Type de nomenclature l'acide paullinique	26
Tableau 6 : Types de nomenclatures de l'acide ruménique.....	27

Introduction

Les acides gras, en tant que constituants fondamentaux de notre alimentation, ont toujours suscité un vif intérêt dans le domaine de la nutrition et de la santé. Parmi ces acides gras, les oméga-7, bien que moins connus que les oméga-3 et 6, ont récemment émergé en tant que sujets de recherches prometteurs. Leur faible présence et leur répartition limitée dans les sources alimentaires, combinées au fait qu'ils soient considérés comme des acides gras non-essentiels, les ont longtemps relégués dans l'ombre de leurs homologues, les oméga-3 et 6, qui ont fait l'objet d'études approfondies en raison de leurs effets bénéfiques avérés sur la santé. Les oméga-7 sont des acides gras mono ou polyinsaturés, présents principalement dans certains types d'huiles végétales, de fruits de mer et d'aliments végétaux.

C'est au cours des dernières années, que des recherches ont suggéré que les oméga-7 pourraient également avoir des impacts positifs significatifs sur l'organisme. Ces effets bénéfiques potentiels vont de l'amélioration de la santé cardiovasculaire à la régulation de la glycémie en passant par le soutien de la santé cutanée. Au sein de cette famille, l'acide gras qui attire particulièrement l'attention est l'acide palmitoléique. Il représente, sans conteste, l'oméga-7 le plus reconnu et étudié au sein de cette catégorie et sera au cœur de ce mémoire.

Cependant, malgré les avancées encourageantes, notre compréhension des oméga-7 demeure lacunaire, laissant de nombreuses questions en suspens concernant leurs mécanismes d'actions, leurs sources alimentaires optimales et les doses recommandées. L'objectif de ce mémoire de thèse est d'explorer en détail les bienfaits des oméga-7 sur le corps humain. En outre, étant donné que ces acides gras sont encore largement méconnus du grand public, ce mémoire pourrait contribuer à une meilleure sensibilisation de leur importance, favorisant ainsi des choix alimentaires plus éclairés et sains. Ce travail compile plusieurs études menées sur cette catégorie d'acides gras, et qui permettent de mettre en avant leurs effets sur le corps humain.

En somme, ce mémoire s'inscrit dans un contexte de recherche nutritionnelle en constante évolution, où l'exploration des oméga-7 offre un nouvel éclairage sur la manière dont notre alimentation pourrait influencer notre santé globale. Ces acides gras peuvent avoir des implications importantes dans la prévention des maladies et l'amélioration de la qualité de vie, justifiant ainsi pleinement l'attention qu'ils méritent.

Biochimie des lipides

Pour mieux comprendre le concept des oméga-7, il faut tout d'abord se pencher sur la définition des lipides et plus particulièrement des acides gras (AG). Les lipides sont un groupe de molécules organiques ayant la capacité de se solubiliser dans les milieux organiques apolaires. Ils remplissent de nombreuses fonctions, en plus de leur rôle structurel dans la formation des membranes cellulaires des eucaryotes ainsi que des microorganismes tels que les bactéries et les champignons microscopiques. En effet, les lipides interviennent également dans certains mécanismes de signalisation et dans le stockage d'énergie par exemple.

Bien que la classification des lipides par rapport aux restes des molécules organiques, reste complexe et difficilement réalisable, l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (IUPAC) distingue 8 classes :

- Acides gras
- Acylglycérols ou glycérides
- Phosphoacylglycérols ou phosphoglycérides
- Sphingolipides
- Saccharolipides ou glycolipides
- Polycétides
- Stérols
- Isoprénoïdes

Nous nous intéresserons dans ce mémoire à la classe des AG en particulier, car les oméga-7 en font partie.

Les acides gras

I. Historique et classification des acides gras

En 1813, un scientifique du nom d'Eugène Chevreul décrit pour la première fois le concept d'AG. Il publie en 1823, le fruit de ses recherches intitulé *Recherches chimiques sur les corps gras d'origine animale*, dans lequel il présente de nouveaux AG tel que les acides butyrique, caproïque, stéarique et oléique. Au fil du temps, les scientifiques du domaine ont pu identifier un grand nombre d'AG ainsi que leurs structures et sont parvenus à leurs attribuer de multiples nomenclatures.

Les AG sont des acides carboxyliques à chaîne aliphatique saturée ou insaturée. Les chaînes carbonées sont constituées de 4 à 36 atomes de carbone (un nombre quasiment toujours pair) qui leur confère leur caractère hydrophobe. Bien que la classification des AG selon le nombre de carbones varie d'une source bibliographique à une autre, ils sont appelés *AG à chaînes courte ou moyenne* quand celle-ci est constituée de moins de 14 carbones ; *AG à longue chaîne* quand celle-ci est constituée de 14 à 24 carbones et *AG à très longue chaîne* lorsqu'elle dépasse les 24 carbones. Ces chaînes peuvent varier en longueur et en degré de saturation, ce qui donne lieu à différentes formes d'AG. En effet, les chaînes peuvent être saturées (acides gras saturés : AGS), porter une insaturation (acides gras monoinsaturés : AGMI) ou plusieurs insaturations (acides gras polyinsaturés, AGPI). Comme indiqué sur la figure 1 ci-dessous représentant les acides trans-9-octadécénoïque et cis-9-octadécénoïque, l'insaturation peut être cis ou trans. Les AG insaturés naturels portent des insaturations en cis. Les formes trans sont le plus souvent issues de la production industrielle même s'il existe quelques rares formes trans naturelles.



Figure 1 : Schéma des configurations cis ou trans de l'acide oléique (C18 : 1)
 A. acide trans-9-octadécénoïque B. acide cis-9-octadécénoïque

Indirectement, les lipides structurent les membranes biologiques telles que les membranes cellulaires, celles des mitochondries ou celles du réticulum endoplasmique (RE). De plus, ils sont sources d'énergie : leur oxydation produit de l'ATP, la source d'énergie cellulaire. En effet, les AG libres subissent, dans la mitochondrie, la β -oxydation ce qui produit de l'acétyl-CoA qui sera par la suite, oxydé dans le cycle de Krebs. D'autre part, cette β -oxydation permet la formation de NADH, H⁺ et de FADH₂, deux coenzymes réduites qui sont réoxydées dans la chaîne respiratoire mitochondriale. Les AG permettent la production d'environ 37 kJ d'énergie (9 kcal) par gramme. Ils sont stockés sous forme de triglycérides (TAG) dans les tissus adipeux. Comme indiqué sur la figure 2 ci-dessous représentant un exemple de TAG, ces derniers sont constitués de 3 molécules d'AG liées à un résidu glycérol par des liaisons ester.

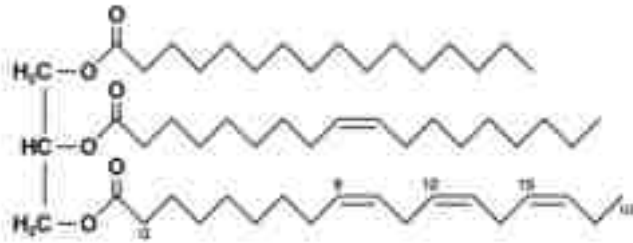


Figure 2 : Exemple de triglycéride

Partie gauche : glycérol ; partie droite, de haut en bas : acide palmitique, acide oléique, acide alpha-linolénique.

II. Nomenclature

Il existe plusieurs manières de nommer les AG :

- **Le nom IUPAC** : comme toute molécule, les AG peuvent être désignés grâce aux règles émises par l'IUPAC, ceci permet une meilleure communication entre les scientifiques du domaine à l'international. Cette nomenclature respecte des règles permettant la retranscription de la molécule de façon précise à partir du nom. La figure 3 ci-dessous, représente l'acide palmitoléique en utilisant la méthode IUPAC.

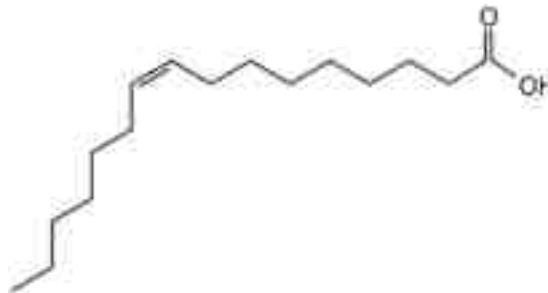


Figure 3 : Diverses nomenclatures d'un acide gras

L'AG présenté dans cette figure se nomme acide cis-9-hexadécénoïque (nom IUPAC) ; acide palmitoléique (nom d'usage) ; acide cis- Δ^9 -hexadécénoïque (nomenclature Δx) ; C16 :1 n-7 ou C16 :1 ω -7 (nomenclature biochimique 1) ; C16 :1 Δ^9 (nomenclature biochimique 2)

- **Nom d'usage** : un nom donné à l'AG, souvent utilisé dans la littérature. Elle permet la simplification des noms IUPAC qui peuvent être dans certains cas très longs. Par exemple, l'acide cis-9-hexadécénoïque de la figure 4 porte comme nom d'usage l'acide palmitoléique.

- **Nomenclature internationale normalisée Δ^x** : réservée aux AG insaturés. Elle débute par la configuration de la double liaison dans l'espace (cis/trans) suivie du Δ qui représente la double liaison. En exposant un chiffre (ici représenté par la lettre X) qui désigne la position du premier carbone de la première double liaison le long de la chaîne aliphatique de l'AG en partant du groupement acide carboxylique suivie du nom de la chaîne carbonée. L'AG de la figure 4 se nomme acide cis- Δ^9 -hexadécénoïque selon cette nomenclature.
- **Nomenclatures biochimiques** : elles sont au nombre de deux et permettent de donner des symboles aux AG :
 - **La première, CX:Y n-Z**. Où X représente le nombre de carbones dans l'AG, Y le nombre de doubles liaisons de la chaîne carbonée et Z le numéro du premier carbone portant une double liaison en partant de l'extrémité CH_3 terminale (carbone n). Les insaturations sur les AG sont non conjuguées. Par conséquent, donner la position d'une insaturation dans un AGPI est suffisante. Le carbone n est aussi appelé carbone ω (surtout dans le domaine de la nutrition) donc cette écriture peut se retrouver sous la forme CX:Y ω -Z. Cette nomenclature est controversée, car elle peut porter confusion dû à l'imprécision qu'elle génère. En effet, plusieurs AG peuvent porter le même nom biochimique. Selon cette nomenclature, l'AG de la figure 3 se nomme C16 :1 n-7 ou C16 :1 ω -7.
 - **La seconde sous la forme CX :Y $\Delta_{n,m}$** . où X et Y représentent toujours le nombre de carbone et le nombre d'insaturations de l'AG respectivement et n,m le nombre des carbones portant l'insaturation en partant de l'extrémité COOH terminale. Selon cette nomenclature, l'acide palmitoléique de la figure 3 porte le symbole C16 :1 Δ^9 .

III. Types d'acides gras

Les AG peuvent être synthétisés par l'organisme humain à travers la lipogenèse (AG endogène). Ils sont également apportés en grande quantité par l'alimentation (AG exogène). D'un point de vue physiologique, il existe deux types d'AG : les AG essentiels qui sont nécessaires au développement et au bon fonctionnement du corps humain et les AG non-essentiels.

Les AG essentiels sont de deux types :

- Les AG indispensables, non synthétisables ou synthétisables en quantités insuffisantes par l'Homme.
- Les AG conditionnellement indispensables qui peuvent être synthétisés par l'Homme à partir de précurseurs qui sont eux indispensables. Ces AG doivent donc être apportés par l'alimentation en absence des précurseurs.

Les AG non-essentiels sont des AG que le corps humain peut synthétiser par lui-même à partir d'autres composants alimentaires, tels que les glucides ou les acides aminés.

1- Les acides gras essentiels

a- Oméga-3 et 6

Les fameux oméga-3 et oméga-6 appartiennent à la famille des AG essentiels. Seul l'acide α -linoléique (ALA, C18 :3 n-3) de la famille des ω -3, et l'acide linoléique (LA, C18 :2 n-6) de la famille des ω -6 sont strictement essentiels car non synthétisables par l'Homme. L'acide α -linoléique est le précurseur des acides eicosapentaénoïque (EPA, C20 :5 n-3) et docosahexaénoïque (DHA, C22 :6 n-3) produits par l'organisme à partir de celui-ci. Néanmoins, lors de cette conversion, le DHA est produit en faible quantité. Il est donc considéré comme indispensable et doit être apporté par l'alimentation [1]. Les oméga-3 ont démontré leur efficacité dans le développement et le bon fonctionnement de la rétine, du cerveau et du système nerveux en général. Ils doivent donc être apportés en quantités suffisantes chez la femme en âge de procréer, la femme enceinte, la femme allaitante et l'enfant. De plus, les oméga-3 favorisent la diminution de la pression artérielle chez les personnes présentant une hypertension artérielle ainsi que la diminution des concentrations plasmatiques en TAG [2].

Ils réduisent donc la mortalité et/ou la morbidité qui sont liés au système cardiovasculaire. L'ALA est trouvé dans certains végétaux terrestres tels que la noix, le colza, le soja, le lin, etc. Tandis que l'EPA et le DHA sont trouvés plutôt chez des animaux marins tels que les poissons gras comme le saumon, le thon, le maquereau, le hareng, la sardine ou encore l'anchois.

Les oméga-6 sont des AGPI qui possèdent un rôle bénéfique dans le traitement de l'hypercholestérolémie. Un apport faible en oméga-6 peut remplir le besoin de l'organisme, car ils ne sont pas nécessaires en grande quantité. Ils sont retrouvés dans certains aliments tels que les huiles végétales, les graines, les céréales, les œufs, certaines viandes ou encore dans le lait humain.

Il est important de noter que leur apport excessif aboutit à la formation d'eicosanoïdes de types prostaglandines de type 2 et de leucotriène de type 4 qui favorisent l'agrégation plaquettaire et les

réactions inflammatoires. Il est donc recommandé d'apporter en parallèle des oméga-3 qui eux favorisent l'effet inverse et qui sont en plus en compétition avec les oméga-6 pour les enzymes d'oxydation des AGPI en eicosanoïdes. En effet, les oméga-3 permettent la formation de prostaglandines de type 3 et de leucotriène de type 5 ayant des effets anti-agrégant plaquettaire et anti-inflammatoire.

Par conséquent, l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES) préconise un ratio de 1/5 entre les oméga-3 et les oméga-6 chez l'adulte. Ceci signifie qu'il faut apporter 5 oméga-6 pour 1 oméga-3. Cependant, malgré ces recommandations, une augmentation de l'apport en oméga-6 et une diminution de l'apport en oméga-3 a été observée ces dernières années dans les habitudes alimentaires portant le oméga-6/oméga-3 à 20/1, ce qui représente un déséquilibre dangereux pour la santé humaine.

Les recommandations de l'apport émises par l'ANSES [1], sont dans le tableau 1, ci-dessous. Les valeurs de ce tableau sont exprimées en % de l'apport énergétique (AE) ou en pourcentage des acides gras totaux (AGT). Dans le cas du DHA et de l'EPA, les valeurs sont exprimées en milligrammes dans la mesure où les études disponibles ont utilisé cette unité.

Tableau 1 : Références nutritionnelles en acides gras (oméga-3 et oméga-6)

	Pour l'adulte consommant 2000 kcal par jour et adolescents à partir de 10 ans	Pour la femme enceinte consommant 2050 kcal par jour	Pour la femme allaitante consommant 2250 kcal par jour	Pour le nouveau-né/nourrisson (6 mois à 1 an)
LA	4,00 %	4,00 %	4,00 %	2,70 %
ALA	1,00 %	1,00 %	1,00 %	0,45 %
EPA	250 mg	-	-	-
DHA	250 mg	250 mg	250 mg	0,32% AGT
EPA + DHA	-	500 mg	500 mg	EPA < DHA

2- Les acides gras non-essentiels

Les AG non-essentiels sont des AG qui peuvent être synthétisés par l'organisme à partir de sources de carbone et d'hydrogène, tels que les glucides et les protéines ou à partir d'AG précurseurs. Ils ne sont donc pas considérés comme essentiels dans l'alimentation. Les oméga-9 et les oméga-7 en font partie.

a- Oméga-9

Les oméga-9 sont des AG poly ou monoinsaturés. Le plus connu des AG de la famille des oméga-9 est l'acide oléique (OA, C18 :1 n-9), retrouvé principalement dans les huiles d'olive et de pépins de raisin, le beurre de karité, les avocats, etc. Les oméga-9 possèdent un effet bénéfique sur le système cardio-vasculaire en diminuant la concentration plasmatique du LDL-cholestérol et en augmentant celle du HDL-cholestérol [3]. D'autre part, certaines études soutiennent qu'ils auraient un effet bénéfique sur l'inflammation et la prévention des cancers [4].

L'apport quotidien conseillé en AG oméga-9 est d'environ 30 g pour les hommes et de 25 g pour les femmes [5].

b- Oméga-7

Bien que les AG oméga-3, oméga-6 et oméga-9 offrent de nombreux bénéfices pour la santé, il convient de noter que d'autres AG bénéfiques, tels que les oméga-7, exercent également une influence significative sur la santé humaine. Les oméga-7, souvent moins connus que leurs homologues, méritent toutefois notre attention. En effet, durant ces dernières années, de nombreux chercheurs se sont penchés sur ce sujet afin d'évaluer leurs effets sur la santé.

Seuls les effets déjà découverts seront exposés dans ce mémoire, car il s'agit d'un domaine en évolution constante, avec encore beaucoup de questions auxquelles il faut répondre.

Les oméga-7 sont des AG insaturés dans lesquels la première double liaison se trouve à sept atomes de carbone de l'extrémité CH₃ terminale de la chaîne carbonée (tableau 2). Les deux AG oméga-7 les plus courants dans la nature sont l'acide palmitoléique (C16 :1 n-7) et l'acide vaccénique (C18 :1 n-7) [6]. Néanmoins, il existe d'autres AG de la famille des oméga-7 tel que l'acide paullinique (C20:1 n-7) ou encore l'acide ruménique (C18 :2 n-7) [7]. Les moins connus et les moins étudiés sont l'acide 5-dodécenoïque (C12 :1 n-7), l'acide 7-Tétradécenoïque (C14 :1 n-7), l'acide 15-docosénoïque (C22 :1 n-7) et l'acide 17-tétracosénoïque (C23 :1 n-7). Dans ce mémoire, seront détaillés uniquement les AG oméga-7 connus et sur lesquels des recherches ont été publiées.

Tableau 2 : Oméga-7 les plus courants

Nom usuel	Symbole	Nom IUPAC
-	C12 :1 n-7	Acide 5-dodécénoïque
-	C14 :1 n-7	Acide tétradéc-7-énoïque
Acide palmitoléique	C16 :1 n-7	Acide hexadéc-9-énoïque
Acide vaccénique	C18 :1 n-7	Acide octadéc-11-énoïque
Acide ruménique	C18 :2 n-7	Acide octadéca-9,11-diénoïque
Acide paullinique	C20 :1 n-7	Acide eicos-13-énoïque
-	C22 :1 n-7	Acide docos-15-énoïque
-	C24 :1 n-7	Acide 17-tétracosénoïque

Présentation des oméga-7

I. Acide palmitoléique

1- Description générale

L'acide palmitoléique (acide 9-cis-hexadécénoïque ou C16 :1 n-7) est indéniablement l'AGMI le plus largement reconnu et étudié de la famille des oméga-7. Il constitue le sujet central de ce mémoire. Il se compose de 16 atomes de carbone, 30 atomes d'hydrogène et 2 atomes d'oxygène.

Il a été découvert pour la première fois en 1854 par Gotthard Hofstädter dans le *spermaceti* de baleine. Le *spermaceti* ou le blanc de baleine est une substance blanche présente dans la tête de certains cétacés et dont la fonction est toujours inconnue. Il a été utilisé dans les cosmétiques, le tannage du cuir, les lubrifiants ou bien encore comme un excipient dans le domaine pharmaceutique.

C'est le second AG le plus abondant dans le tissu adipeux après l'OA [8], et est retrouvé dans la nature sous deux formes isomériques de configuration qui se distinguent par la disposition des substituants sur la double liaison. Nous distinguons donc, l'acide trans-palmitoléique et l'acide cis-palmitoléique (POA).

Ci-dessous, la figure 4 illustrant la structure de l'acide palmitoléique dans la forme cis et trans, accompagnée du tableau 3 récapitulant les divers types de nomenclature attribuées à cet AG.

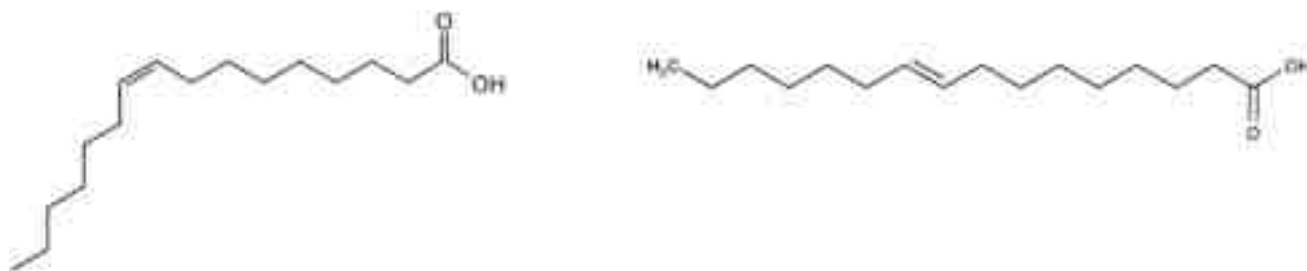


Figure 4 : Structure des formes cis et trans de l'acide palmitoléique

L'acide cis-palmitoléique (à gauche) et de l'acide trans-palmitoléique (à droite)

Tableau 3 : Types de nomenclatures pour l'acide palmitoléique

Type de nomenclature	Nom attribué	
Nom d'usage	Acide cis-palmitoléique	Acide trans-palmitoléique
Formule	C ₁₆ H ₃₀ O ₂	
Nom IUPAC	Acide cis-hexadéc-9-énoïque	Acide trans-hexadéc-9-énoïque
Nomenclature Δ ^x	Acide cis-Δ ⁹ -hexadécénoïque	Acide trans-Δ ⁹ -hexadécénoïque
Nomenclature biochimique	C16 :1 ω-7	

2- Répartition dans la nature

a- Source végétale

Le POA se trouve dans la nature en diverses quantités. Il est présent dans l'huile de noix de macadamia (*Macadamia integrifolia*) à une concentration d'environ 15 à 22 % des AGT [9]. Il est également présent dans l'huile de gevuina (*Gevuina avellana*) à des taux variant de 18 % à 30 % [10]. Le *Gevuina avellana* ou noisetier du Chili est un petit arbre ornemental connu pour son feuillage rougeâtre et ses noisettes très riche en huile, de couleur rouge cerise/violet et ayant le goût de châtaigne.

D'autre part, cet AG est présent dans l'huile de pulpe/écorce de l'argousier (*Hippophae rhamnoides*) à des concentrations plus élevées, estimées entre 20 % et 30 % [11]. Aujourd'hui, la source la plus utilisée pour l'extraction du POA est cette dernière. L'Argousier est une espèce de plantes à fleurs de la famille des Éléagnacées. Il est spontanément présent dans une vingtaine de pays d'Europe et d'Asie. Le fruit, représenté dans la figure 5, est comestible et peut être préparé en marmelade, en gelée ou encore en huile d'argousier. Cette huile peut être extraite soit par macération, par pression à froid, par centrifugation ou bien par pression au gaz. De plus, la plante a été largement utilisée en médecine traditionnelle dans la Grèce antique, l'Empire romain, la Mongolie et la Russie. En effet, ses bienfaits sont reconnus depuis au moins 1 200 ans.



Figure 5 : Photo d'un Argousier (*Hippophae rhamnoides*) avec fruits [12]

D'autre part, le POA est retrouvé chez certaines algues du genre *Nannochloropsis*. Dans ce cas, il est présent à un pourcentage proche de 28 % de tous les AG extraits de cette algue. Ces algues constituent une source intéressante de cet AG, en raison de leur capacité à pousser rapidement et tout au long de l'année. Par conséquent, elles peuvent constituer une source d'oméga-7 plus rentable et plus facilement disponible que les huiles d'argousier, de noix de macadamia et de vison [13].

De plus, certaines études ont démontré que les algues pouvaient être modifiées génétiquement pour produire un profil d'AG souhaité [14]. Il peut s'agir soit d'un AG individuel, soit d'un ensemble d'AG qui peuvent être isolés et extraits de manière relativement simple en utilisant divers procédés. Une autre approche consiste à modifier l'environnement de l'algue [15]. Lorsqu'elles sont exposées à certaines conditions de croissance, certaines espèces de microalgues, peuvent produire jusqu'à 90 % de leur poids sec en lipides. En effet, des cultures de *Nannochloropsis limnetica* ont montré que la teneur totale en AG et le pourcentage relatif de POA augmentaient à mesure que la concentration de

l'hydrogénophosphate de potassium (K_2HPO_4) ou de dioxyde de carbone (CO_2) augmentait dans le milieu de culture. En d'autres termes, les algues offrent une possibilité de produire des AG ciblés de manière efficace et contrôlée.

b- Source animale

Le monde animal constitue également une source du POA. Par exemple, l'huile de vison, renferme environ 17 % de cet AG [16]. Extraite de la graisse sous-cutanée des visons, cette huile est indirectement employée dans divers secteurs tels que la cosmétique, la fabrication de savons et de shampoings, ainsi que dans certains traitements pour le visage et les cheveux. De plus, l'huile de vison est utilisée dans l'industrie du textile ainsi que pour le traitement et l'entretien de différents types de cuir, notamment pour la fabrication de chaussures ou de selles d'équitation. Cependant, il est crucial de noter que ces animaux subissent une exploitation parfois abusive.

En outre, la teneur en POA dans l'huile de vison est relativement basse par rapport à d'autres alternatives disponibles comme certains végétaux et plus particulièrement l'huile d'argousier, ce qui motive la nécessité de privilégier ces dernières. Ce choix contribue non seulement à éviter la cruauté envers les animaux, mais aussi à favoriser des sources plus durables et éthiques de cet AG.

Le POA est également trouvé dans l'huile de certains poissons tels que l'huile de foie de morue avec une teneur faible qui se rapproche de 10 % [17].

L'acide trans-palmitoléique en revanche est couramment présent dans les produits laitiers, le lait, les produits alimentaires dérivés des ruminants et dans les huiles partiellement hydrogénées [18]. L'hypothèse commune est que cet isomère provient exclusivement de l'alimentation (par exemple, principalement des produits laitiers), mais de nouvelles données suggèrent que l'acide trans-palmitoléique peut être produit de manière endogène chez l'Homme par oxydation de l'acide vaccénique exogène [18].

Il est important de noter que ces valeurs sont des estimations générales et peuvent varier. La teneur en POA dans les aliments et les huiles peut être influencée par des facteurs tels que la méthode de cuisson, le traitement des aliments, les origines et également les espèces.

II. L'acide vaccénique

1- Description générale

L'acide vaccénique est le second AGMI le plus connu de la famille des oméga-7. Il est composé de 18 atomes de carbone, 34 atomes d'hydrogène et 2 atomes d'oxygène.

Le nom "acide vaccénique" vient du latin *vacca* et qui signifie « vache ». La forme trans de cet AG a été découvert en 1928 dans les graisses animales et le beurre et décrit pour la première fois dans la publication de Bertram S.H. Il est le premier à avoir démontré la présence d'isomères trans d'AG dans les graisses de ruminants [19]. Par la suite, en 1950, Morton et Todd étaient les premiers à avoir réussi à isoler l'acide cis-vaccénique des lipides du cerveau de cheval et dans d'autres tissus animaux [20]. Par conséquent, comme pour le POA, nous distinguons, l'acide trans-vaccénique et l'acide cis-vaccénique.

La figure 6 ci-dessous, illustrant la structure de l'acide vaccénique dans ses formes trans (E) à gauche et cis (Z) à droite, accompagnées du tableau 4 récapitulant les divers types de nomenclatures attribués à cet AG.



Figure 6 : Structure de l'acide trans-vaccénique et de l'acide cis-vaccénique
À gauche l'acide trans-vaccénique et à droite, l'acide cis-vaccénique

Tableau 4 : Types de nomenclatures pour l'acide vaccénique

Type de nomenclature	Nom attribué	
Nom d'usage	Acide trans-vaccénique	Acide cis-vaccénique
Formule	$C_{18}H_{34}O_2$	
Nom IUPAC	Acide trans-octadéc-11-énoïque	Acide cis-octadéc-11-énoïque
Nomenclature Δ^x	Acide trans- Δ^{11} -octadécénoïque	Acide cis- Δ^{11} -octadécénoïque
Nomenclature biochimique	C18:1 ω -7	

2- Répartitions dans la nature

a- Sources animales

L'acide trans-vaccénique est présent dans le lait humain, dans la graisse des ruminants et dans les produits laitiers tels que le lait, le beurre et le yaourt.

Bien que l'acide vaccénique soit généralement présent en petite quantité dans ces produits laitiers, il demeure l'AG trans le plus souvent rencontré, représentant environ 3 % des AG comportant 18 atomes de carbone présents dans le lait [21]. De plus, il est produit par l'hydrogénation d'AGPI comme l'ALA dans le rumen des ruminants [22].

Les AG en configuration trans sont toujours mis à l'écart pour leurs réputations d'AG néfastes à la santé humaine. Néanmoins, des études ont démontré que ceci ne s'applique qu'aux AG trans issus de la production industrielle. En effet, ces AG trans industriels favorisent l'augmentation du « mauvais » cholestérol, le LDL-cholestérol (LDL-C) et la diminution du « bon » cholestérol, le HDL-cholestérol (HDL-C). De plus, ils sont capables de provoquer une inflammation et un stress cellulaire conduisant ainsi à des maladies cardiovasculaires. D'autre part, les AG trans issus de la production industrielle favorisent un stockage plus important de lipides au niveau du foie et une augmentation de la biosynthèse du cholestérol. Cela peut entraîner une stéatose hépatique, aussi appelé le foie gras, qui peut à son tour conduire à des problèmes de santé plus graves comme la cirrhose du foie. De plus, un excès de cholestérol peut conduire à la formation de plaques d'athérome, ce qui peut augmenter le risque de maladies cardiaques.

En revanche, les AG trans naturels ne semblent pas avoir les mêmes effets néfastes sur la santé. Les études ont démontré que les AG trans issus de la nature sont neutres du point de vue cardiovasculaire et présentent des effets bénéfiques sur la santé humaine [23]. Dans son rapport [2], L'ANSES a déterminé que les AG trans provenant des ruminants sont consommés en France à hauteur de 0,5 - 0,7 % de l'AE en moyenne, atteignant jusqu'à 1,5 % de l'AE chez les plus grands consommateurs. À ces niveaux, les AG trans d'origine ruminante ne montrent pas d'effets néfastes sur les biomarqueurs lipidiques liés au risque cardiovasculaire et ne sont pas associés à une augmentation de ce risque dans les études épidémiologiques examinées par l'agence. En revanche, une consommation élevée d'AG trans d'origine industrielle et d'AG trans totaux (plus de 1,5 % et 2 % de l'AE, respectivement) est liée à un risque accru d'événements cardiovasculaires dans des études épidémiologiques d'observation.

D'autre part, des recherches ont démontré que l'acide vaccénique est retrouvé dans l'huile de poisson, dans le plasma sanguin ainsi que dans des micro-organismes tels que les espèces *Lactobacillus* et

Escherichia coli. En effet, il fait partie des lipides qui composent la membrane cellulaire de ces derniers. Par exemple chez *Lactobacillus plantarum* (anciennement appelé *Lactobacillus arabinosus*), il représente, 31 % des AGT membranaires et chez *Lactobacillus casei*, il représente 16 % [24].

D'autre part, chez la bactérie *Agrobacterium tumefaciens*, l'acide cis-vaccénique prédomine avec une proportion de 68 %.

b- Sources végétales

L'acide cis-vaccénique se trouve abondamment dans l'huile d'argousier (*Hippophae rhamnoides*). Des études approfondies ont mis en lumière sa concentration dans l'ensemble du fruit, où il constitue 8% de la totalité des AG présents [25]. Il est également présent naturellement dans les huiles des graines de nombreuses plantes, par exemple dans la guarana (*Paullinia cupana*) à hauteur 30 % environ, ainsi que dans le ginkgo (*Ginkgo biloba*) et la pulpe du kaki (*Diospyros kaki*) jusqu'à 30 % environ ou dans celle du pamplemousse (*Citrus paradisi*) et aussi de l'orange (*Citrus sinensis*) à hauteur d'environ 15-20% [26] [27].

III. L'acide paullinique

1- Description générale

L'acide paullinique est un AGMI composé de 20 atomes de carbone de la famille des oméga-7. Ci-dessous, une figure 7 illustrant la structure de l'acide cis-paullinique accompagnée du tableau 5 récapitulant les divers types de nomenclatures attribuées à cet AG.

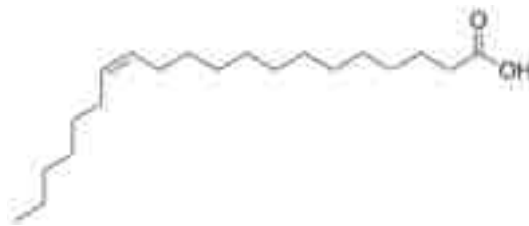


Figure 7 : Structure de l'acide cis-paullinique

Tableau 5 : Type de nomenclature l'acide paullinique

Type de nomenclature	Nom attribué
Nom d'usage	Acide paullinique
Formule	C ₂₀ H ₃₈ O ₂
Nom IUPAC	Acide eicos-13-énoïque
Nomenclature Δ ^x	Acide cis-Δ ¹³ -eicosénoïque
Nomenclature biochimique	C20 :1 ω-7

2- Répartition dans la nature

L'acide paullinique est extrait de nombreuses plantes, et notamment du guarana (*Paullinia cupana*), d'où son nom. C'est une plante originaire du bassin amazonien, utilisée comme stimulant en raison de sa forte teneur en caféine. Elle est également utilisée dans la production de boissons gazeuses, de sirops et de tisanes. Selon les études, l'acide paullinique représente 7 % à 40 % d'AG présent dans l'huile extraite des graines [28] [29]. Ceci dépend de plusieurs facteurs, tels que la variété, les conditions de cultures, etc.

IV. Acide ruménique

1- Description générale

L'acide ruménique est un AG doublement insaturé de la famille des oméga-7. Il est composé de 18 atomes de carbone comme illustré dans la figure 8. Le tableau 6 récapitule les différentes nomenclatures.

La dénomination « acide ruménique » a été proclamée lors de la réunion de l'American Oil Chemists' Society à Chicago, en mai 1998, pour désigner l'acide 9 cis,11trans-octadéca-9,11-dienoïque [30]. Cette appellation a été proposée par Peter W. Parodi et soutenue par un certain nombre d'autres scientifiques menant ainsi à son adoption. Cet AG est présent dans le lait, les produits laitiers et les viandes de ruminants.

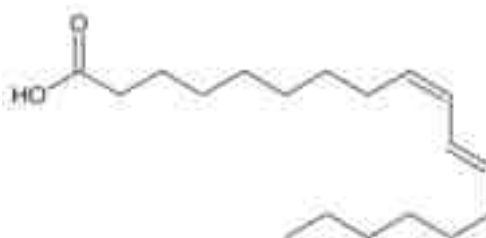


Figure 8 : Structure de l'acide ruménique

Tableau 6 : Types de nomenclatures de l'acide ruménique

Type de nomenclature	Nom attribué
Nom d'usage	Acide ruménique
Formule	C ₁₈ H ₃₂ O ₂
Nom IUPAC	Acide 9 cis,11 trans-octadeca-9,11-dienoïque
Nomenclature Δ^x	Acide cis, trans- $\Delta^{9,11}$ octadecadienoïque
Nomenclature biochimique	C18 :2 n-7,9

2- Répartition dans la nature

L'acide ruménique est présent dans la graisse des ruminants et dans les produits laitiers. Il est produit lors de la digestion des bovins à partir de l'acide vaccénique [31].

V. Autres oméga-7

Bien que d'autres AG puissent également être classés dans la catégorie des oméga-7, nous n'aborderons que le sujet de l'acide cis-palmitoléique dans la suite de ce mémoire. Cette décision est motivée par le fait que les autres membres des oméga-7 n'ont pas tous été suffisamment étudiés.

En effet, ils ne suscitent guère l'intérêt des chercheurs, comme en témoigne l'absence de leur mise en avant dans les études consultées pour l'élaboration de ce mémoire.

Plusieurs raisons pourraient expliquer ce désintérêt. Tout d'abord, il est possible que ces AG soient relativement rares dans la nature, limitant ainsi leur pertinence dans les recherches scientifiques. De plus, leur neutralité en termes d'applications pratiques ou de bienfaits potentiels pourrait également contribuer à leur exclusion des études clés. En résumé, le choix de se concentrer sur les acides cités ci-dessus, repose sur une sélection délibérée des AG oméga-7 qui ont été davantage explorés et documentés dans la littérature scientifique.

Anabolisme de l'acide palmitoléique

I. Précurseur : l'acide palmitique

Le POA est un AG non-indispensable, il est synthétisable par le corps humain à partir de son précurseur, l'acide palmitique (PA), également connu sous le nom d'acide hexadécanoïque selon la nomenclature IUPAC. L'AP (C16:0) est un AG saturé à longue chaîne, composé de 16 atomes de

carbone, 32 atomes d'hydrogène et 2 atomes d'oxygène, comme illustré dans la figure 9 ci-dessous. Sa formule semi-développée est la suivante : $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{COOH}$. On le trouve dans divers organismes tels que les animaux, les plantes (comme le karuka, la noix de coco, etc.) et les micro-organismes. Il constitue également un composant majeur de l'huile extraite des fruits du palmier à huile, couramment appelée huile de palme. On le retrouve également dans des sources animales telles que la viande, le fromage, le beurre, ainsi que dans d'autres produits laitiers.



Figure 9 : Structure de l'acide palmitique (C16:0)

La découverte du PA remonte à 1840, quand Edmond Frémy l'isola à partir de l'huile de palme saponifiée, qui demeure la principale source de sa production. Ce processus implique l'hydrolyse des TAG de l'huile de palme par de l'eau à haute température ($>200^\circ\text{C}$), suivi de la distillation fractionnée du mélange résultant pour obtenir le produit pur [32].

Naturellement présent dans des huiles telles que l'huile de cacao, l'huile de soja et l'huile de tournesol, l'acide palmitique constitue une part significative de l'apport alimentaire total en AG saturés.

Il peut également être synthétisé de façon endogène par l'élongation de l'acide myristique, également appelé acide tétradécanoïque (C14:0). De plus, il est important de noter que le PA est de loin le composant le plus important parmi les AG saturés circulants dans le plasma [32].

II. Anabolisme de l'acide palmitoléique

Le POA est directement obtenu à partir de la désaturation du PA par la stéaryl-CoA 9-désaturase 1 (SCD-1) qui est localisée au niveau du RE [33]. La voie de synthèse endogène du POA est illustrée dans la figure 10. Ce processus s'effectue principalement dans le foie, avec une contribution moindre des tissus adipeux. Le POA produit, est ensuite incorporé dans les phospholipides, les TAG et les esters de cholestérol. À l'état libre, le POA peut être allongé grâce à une élongase pour donner naissance à l'acide cis-vaccénique (18:1 n-7) qui appartient aussi à la famille des oméga-7.

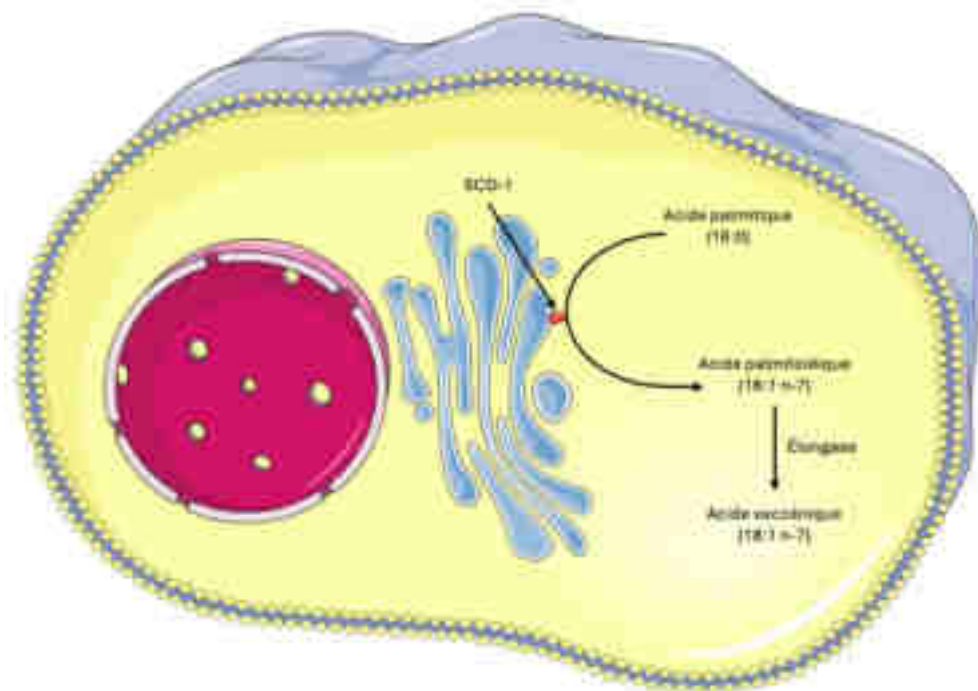


Figure 10 : Voie endogène de la synthèse de l'acide palmitoléique (C16 :1 n-7) et de l'acide vaccénique (C18 :1 n-7)

La synthèse cellulaire de l'acide palmitoléique (C16 :1 n-7) via la SCD-1 et puis celle de l'acide vaccénique (C18 :1 n-7) via une élongase à partir de l'acide palmitique (C16 :0)

III. Enzyme impliquée : la stéaryl-CoA 9-désaturase

1- Introduction à la SCD-1 (EC 1.14.19.1)

La stéaryl-CoA 9-désaturase (SCD-1) est une oxydoréductase dont le code enzyme est EC 1.14.19.1 et qui joue un rôle central dans la biosynthèse des AGMI à partir d'AG saturés, en catalysant la désaturation en position $\Delta 9$. La littérature suggère que l'enzyme accomplit la réaction de désaturation en éliminant le premier hydrogène en position C9, puis le second hydrogène en position C10.

C'est en 1960 que Bloomfield et Bloch ont identifié la delta-9-désaturation chez les mammifères. SCD-1 fut ensuite purifiée à partir de foie de rats par Strittmatter en 1974 [34].

2- Répartition et isoformes

Chez la souris, quatre isoformes, SCD-1 à SCD-4, ont été identifiées chez la souris et SCD-1 partage environ 85 % d'identité en acides aminés avec les 3 autres isoformes de SCD. En revanche, seules deux isoformes, SCD-1 et SCD-5 ont été identifiées chez l'Homme. SCD-1 est ubiquitaire mais fortement exprimée dans le foie et dans les tissus adipeux. Alors que SCD-5 (également connue sous le nom de hSCD2) partage une homologie limitée avec les SCD de rongeurs et semble être unique aux primates. Elle est exprimée principalement au niveau du cerveau et du pancréas.

3- Structure de l'enzyme SCD-1 [35]

L'enzyme SCD-1 (hSCD1) est une métalloenzyme clef, qui permet de maintenir l'équilibre entre la consommation de graisses et leur accumulation. Elle est localisée au niveau de la membrane du RE. Cette enzyme est caractérisée par la présence d'un centre bimétallique, composé de deux ions Fer (Fe^{2+}) [36]. Ce centre métallique est crucial pour son activité catalytique, car il facilite les réactions de désaturation des AG.

L'enzyme comporte 359 acides aminés dont la structure tridimensionnelle représentée dans la figure 12, révèle qu'elle adopte la forme d'un champignon, avec quatre hélices α transmembranaires (TM1 à TM4) formant la tige du champignon et un domaine cytoplasmique constituant la couronne du champignon. Parmi les hélices transmembranaires, TM2 et TM4 sont particulièrement importantes, car elles sont plus longues que TM1 et TM3, et elles s'étendent dans le domaine cytoplasmique par leur segment C-terminal pour fournir trois des neuf résidus d'histidine (His120, His125 and His269) qui coordonnent les deux ions Fer. TM2 et TM4 contiennent également des résidus apolaires qui forment une cavité hydrophobe pour la chaîne acyle du substrat. Les autres résidus d'histidine nécessaires à la coordination des ions Fer sont situés sur des hélices du domaine cytoplasmique. Les résidus d'histidine dans le domaine de la couronne cytoplasmique contribuent à la fois à la liaison des métaux et à la reconnaissance du substrat.

Il est important de noter que la présence adéquate des ions Fer est essentielle au bon fonctionnement de l'enzyme. En effet, une mauvaise incorporation de Fe^{2+} peut rendre l'enzyme inactive. Par conséquent, toute perturbation dans l'incorporation des ions Fer peut compromettre l'activité catalytique de l'enzyme, entraînant des dysfonctionnements métaboliques et des anomalies lipidiques.

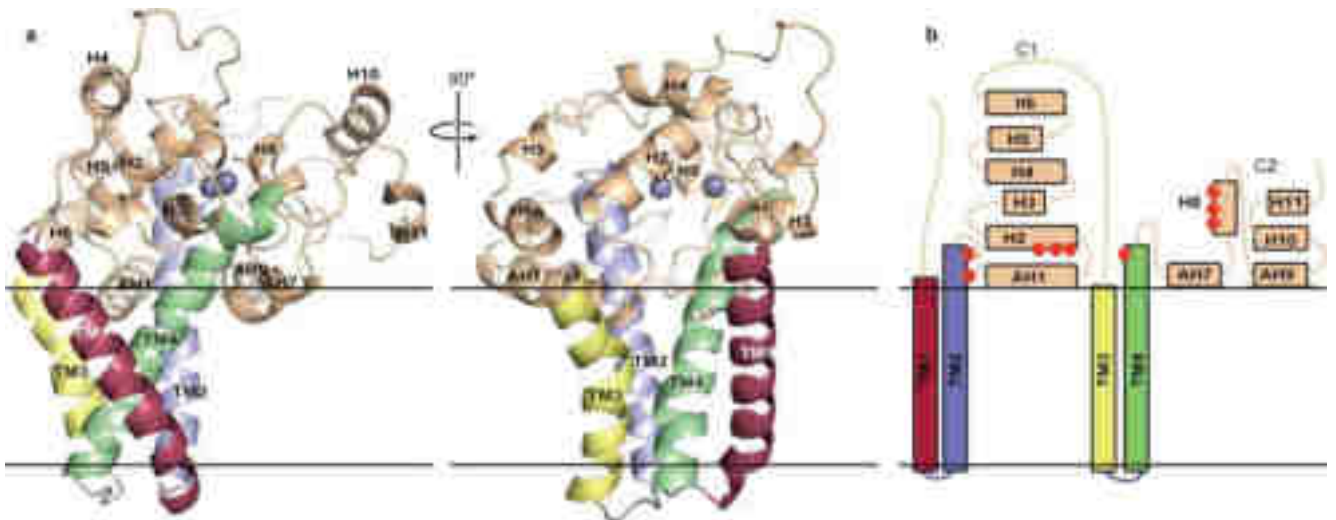


Figure 11 : Structure de la SCD-1 [37]

Vue d'ensemble de la structure de SCD-1. Vue stéréoscopique montrant l'orientation de SCD-1 par rapport au plan de la membrane du réticulum endoplasmique. Deux ions Fer sont représentés par des sphères violettes. Les histidines sont indiquées dans la figure de droite par des cercles rouges.

4- Mécanisme d'action [35]

Le bon fonctionnement de la SCD-1 nécessite deux autres protéines, une enzyme à FAD, la cytochrome b5 réductase (b₅R) et le cytochromes b5 (cyt b₅) et également du NAD(P)H pour créer une chaîne de transports d'électrons (figure 12).

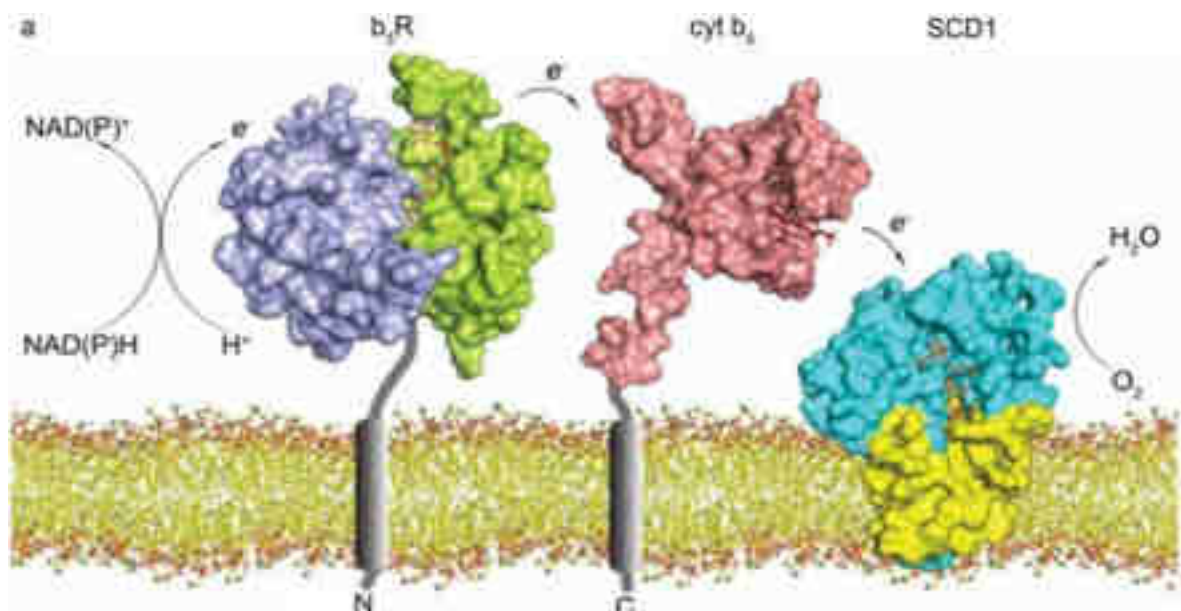


Figure 12 : La voie du transfert d'électrons dans la désaturation des acides gras par la SCD-1 [35]

Les électrons sont transférés séquentiellement du NADH à b₅R, cyt b₅, SCD1 et à l'O₂. Code couleur : Domaine de liaison au NADH de b₅R (violet), domaine de liaison au FAD de b₅R (vert), cyt b₅ (rose), domaines soluble (cyan) et transmembranaire (jaune) de SCD1.

Les cofacteurs : l'O₂, le NAD⁺ (ou le NADP⁺, selon le contexte cellulaire), le FAD, l'enzyme b₅R ainsi que la coenzyme cyt b₅, sont des acteurs majeurs jouant tous, un rôle crucial dans les réactions d'oxydo-réduction de la SCD-1. La figure 13 ou encore la figure 14 représentent une vue simplifiée du complexe permettant la Δ9-désaturation du PA et les réactions nécessaires entre ces éléments afin de générer le POA.

Le NADH,H⁺ (ou le NADPH,H⁺) joue un rôle crucial dans ce processus. Il agit en fournissant les électrons nécessaires pour réduire le FAD en FADH₂ de la b₅R. Lorsque le NADH,H⁺ (ou le NADPH,H⁺) cède ses électrons, il est oxydé en NAD⁺ (ou NADP⁺ dans le cas du NADPH,H⁺) comme décrit dans la figure 13.

Par la suite, il existe deux hypothèses pour le mouvement des électrons. En effet, cyt b₅ peut avoir besoin de faire la navette entre ses deux partenaires afin que les complexes binaires b₅R-cyt b₅ et cyt b₅-SCD-1 se forment alternativement. D'autre part, il est possible qu'un complexe ternaire b₅R-cyt b₅-SCD-1 puisse se former et permettre un transfert continu d'électrons [35].

Le cyt b₅ agit sur la SCD-1 en présence d'une molécule d'oxygène (O₂) lors de l'oxydation d'une simple liaison en position Δ9 de l'acide palmitique, donnant naissance au POA et deux molécules d'eau. L'oxygène est impliqué dans les réactions d'oxydo-réduction en tant qu'accepteur final d'électrons. En d'autres termes, lors de la réaction catalysée par la SCD-1, l'oxygène accepte les électrons qui sont cédés par le substrat : l'AG saturé, permettant ainsi l'insertion d'une double liaison dans l'AG. C'est pourquoi l'oxygène est un élément clé de cette réaction. En effet, cette réaction est dite aérobie.

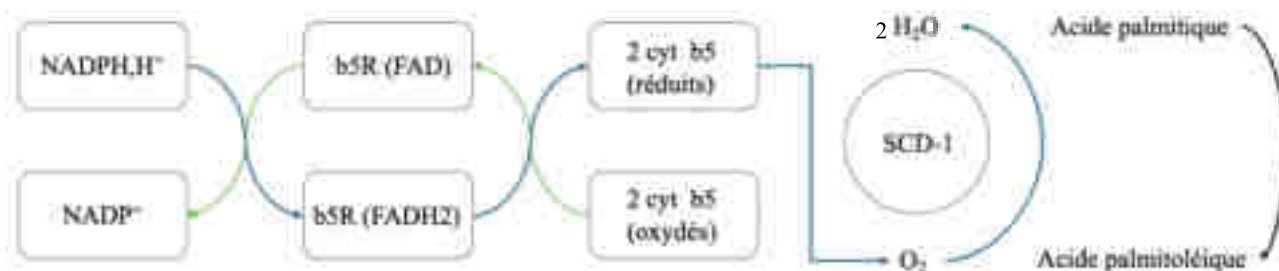


Figure 13 : Le complexe permettant la Δ9-désaturation de l'acide palmitique pour donner l'acide palmitoléique

Les électrons sont transférés du NADH à b₅R, cyt b₅, SCD-1 et à l'O₂ permettant la désaturation de l'acide palmitique en acide palmitoléique en libérant du H₂O.

Impact de l'acide palmitoléique sur le diabète de type 2

I. Définition du diabète de type 2

Pour comprendre l'effet du POA sur le diabète de type 2 (DMT2), il est essentiel d'examiner tout d'abord la physiopathologie de cette maladie.

Le DMT2 est une maladie métabolique chronique caractérisée par une hyperglycémie plasmatique persistante. Les principaux éléments physiopathologiques incluent une résistance accrue à l'insuline dans les tissus périphériques (comme le foie et les muscles), une insuffisance de sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas, une sécrétion inappropriée de glucagon, et une diminution de l'effet des incrétines, des hormones intestinales qui stimulent la sécrétion d'insuline après les repas. Le DMT2 est diagnostiqué lorsque la glycémie à jeun atteint ou dépasse 1,26 g/l ou 7 mmol/l de sang lors de deux tests consécutifs [38].

Il est important de souligner que le développement de cette maladie est souvent progressif et insidieux, se déroulant sur de nombreuses années.

II. Épidémiologie

Le DMT2 survient généralement après l'âge de 20 ans, mais peut parfois apparaître dès l'adolescence, surtout en présence d'un surpoids. Environ 92 % des diabétiques souffrent de DMT2. Le nombre de cas de DMT2 augmente régulièrement en France. En 2020, plus de 3,5 millions de personnes étaient traitées pour un diabète en France, représentant 5,3 % de la population, et dans plus de 90 % des cas, il s'agissait de DMT2 [39].

À l'échelle mondiale, 463 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans étaient atteints de diabète en 2019, et ce nombre devrait atteindre 700 millions d'ici 2045, selon la Fédération internationale du diabète. Le DMT2, qualifié d'épidémie mondiale, est le type de diabète le plus fréquent (plus de 90 %) et connaît une progression rapide dans le monde entier. Selon l'OMS, le nombre de cas de DMT2 dans le monde est passé de 108 millions en 1980 à 422 millions en 2014. [39]

III. Développement du DMT2

Le développement du DMT2 se déroule sur plusieurs années en trois étapes [39]:

La première étape est l'insulinorésistance : les cellules de l'organisme deviennent résistantes à l'insuline. Cette résistance, qui augmente normalement avec l'âge, est aggravée par l'excès de tissus adipeux en cas de surpoids et d'obésité. À ce stade, le glucose s'accumule dans le sang, entraînant une hyperglycémie progressive.

La deuxième étape est l'hyperinsulinisme : pour compenser cette résistance, le pancréas augmente sa production d'insuline. Cette phase d'hyperinsulinisme permet temporairement de réguler la glycémie. Finalement, la troisième étape est l'insulinodéficience : après plusieurs années (10 à 20 ans), le pancréas s'épuise et ne parvient plus à produire suffisamment d'insuline pour maintenir une glycémie normale. C'est le stade d'insulinodéficience, où la glycémie devient incontrôlée.

IV. Répercussion sur l'organisme

Les symptômes du DMT2 sont les suivants [38] :

- Fatigue
- Polyurie
- Polydipsie
- Perte pondérale
- Parfois polyphagie
- Vision trouble
- Susceptibilité accrue aux infections

Les complications mettant en jeu le pronostic vital incluent :

- La décompensation hyperosmolaire non-cétonique
- Rarement, l'hyperglycémie avec acidocétose

Cette maladie a des conséquences graves sur l'organisme, notamment :

- **Atteintes microvasculaires** entraînant des complications telles que :
 - Néphropathies
 - Neuropathie périphérique, avec risque d'ulcères (mal perforant plantaire), d'amputation, et de « pied de Charcot »

- Neuropathie du système autonome, avec symptômes gastro-intestinaux, génito-urinaires, cardiovasculaires, et troubles sexuels
- Rétinopathie, avec risque de perte de la vision

- **Atteintes macrovasculaires**, pouvant inclure :

- Cardiopathie ischémique
- Insuffisance artérielle des membres inférieurs
- Dysfonction érectile
- Accidents vasculaires cérébraux

V. Effets de l'acide palmitoléique sur l'insuline

1- Effet synergique de l'acide palmitoléique

En présence d'insuline, l'absorption du glucose dans les adipocytes augmente considérablement (de 10 à 20 fois). En effet, l'insuline induit la translocation et la fusion des vésicules intracellulaires contenant le transporteur du glucose GLUT4 vers la membrane plasmique. Ceci se produit lors de l'activation de la voie des substrats du récepteur de l'insuline (IRS) via l'activation de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) et de l'AKT, par la suite. En plus de sa translocation, l'insuline module également les modifications post-traductionnelles de GLUT4 par le biais de la même voie IRS-PI3K-AKT [41].

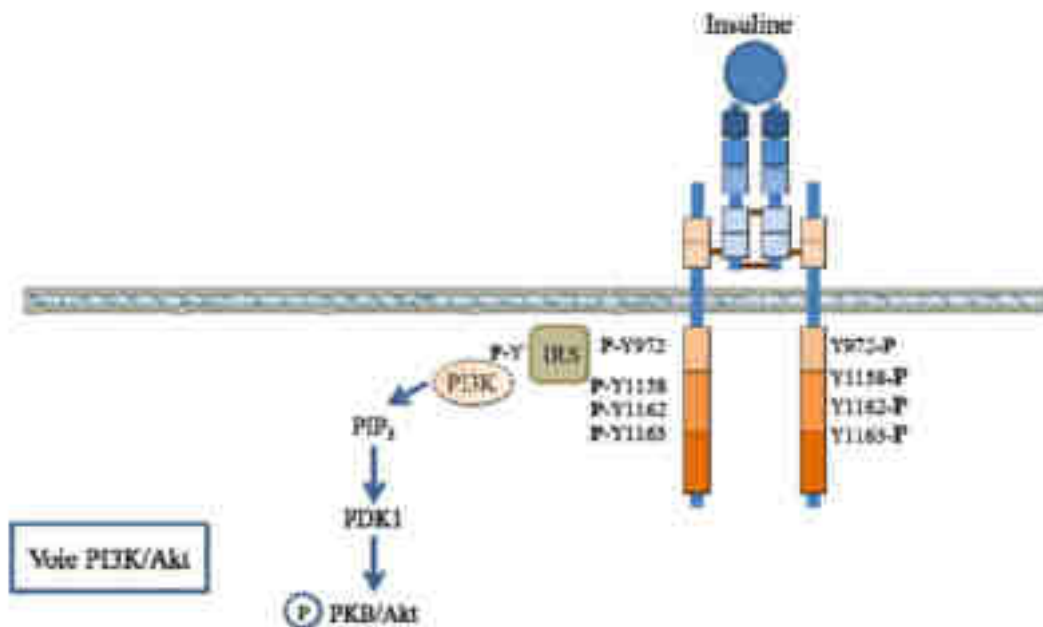


Figure 14 : Voie de signalisation IRS-PI3K-AKT [40]

Voie de signalisation du récepteur de l'insuline via IRS-PI3K-Akt. L'insuline active son récepteur, conduisant à la phosphorylation de l'IRS et à l'activation de la PI3K, puis de la voie Akt, essentielle pour la régulation du métabolisme cellulaire.

Selon Bolsoni-Lopes et al. [41], le traitement de souris ou de cellules adipeuses isolées, par du POA, induit une augmentation significative de la captation basale de glucose ainsi que de la captation **stimulée par l'insuline** des adipocytes épидидymaires primaires par rapport à des souris ou cellules témoins traitées par d'autres AG comme l'OA (études in vivo) et le PA (études in vitro) (respectivement, ~3 fois et 1,8 fois). Il est important de noter que cette augmentation de la captation du glucose induite par le POA était associée à une forte augmentation des niveaux d'ARNm GLUT4 et de la protéine GLUT4 dans le tissu adipeux. Le traitement par du PA n'a eu aucun effet sur le captage de glucose basal ou a significativement réduit le captage de glucose stimulé par l'insuline dans ces cellules. L'augmentation du captage de glucose dans les adipocytes, induite par le POA était associée à une augmentation significative des niveaux d'ARNm de GLUT4 et de la teneur en protéines dans des conditions basales **non stimulées par l'insuline**. Cependant, aucun effet du PA n'a été observé sur l'expression ou la teneur en protéines GLUT4.

Par conséquent, le POA a la capacité de moduler positivement l'absorption du glucose dans les adipocytes blancs. En effet, il augmente l'expression du principal transporteur de glucose GLUT4 par lequel le glucose est absorbé dans les adipocytes. De plus, cette augmentation est associée à une augmentation des glycolyses anaérobie et aérobie et réduit la synthèse endogène d'AG.

Une étude de Norbert S. et al. [42] a cherché à établir une relation entre les concentrations de POA circulant et la sensibilité cellulaire à l'insuline. Elle a été menée auprès d'environ 100 sujets présentant un risque accru de DMT2. La sensibilité à l'insuline a été estimée avant et après intervention lors d'un test de tolérance au glucose par voie orale. Ce test consiste à prendre une boisson contenant 75 grammes de glucose et à mesurer la glycémie et l'insulinopénie à partir d'échantillons de plasma veineux, prélevés à 0, 30, 60, 90 et 120 minutes. Les sujets d'origine caucasienne, ont également subi des mesures de l'insulinémie et de concentration plasmatique en POA avant et à la suite de 9 mois d'intervention sur leurs modes de vies (≥ 3 h de sport modéré par semaine, apport en calorique en graisses < 30 %, apport en fibres ≥ 15 g/1000 kcal, apport en graisses saturées ≤ 10 %). Cette étude a permis de démontrer que la concentration plasmatique de POA était corrélée positivement à la sensibilité à l'insuline indépendamment du sexe, de l'âge et de la graisse corporelle. Au cours des 9 mois d'intervention sur le mode de vie des sujets étudiés, la sensibilité à l'insuline et la concentration de POA circulant ont augmenté. De plus, les chercheurs ont observé une augmentation de la sensibilité à l'insuline chez les sujets présentant une concentration de POA élevée au début de l'étude, indépendamment du changement de l'adiposité, par rapport aux sujets ayant de faibles concentrations de POA.

L'étude [42] en a conclu que la concentration plasmatique en POA peut être considérée comme un facteur de prédiction de la sensibilité à l'insuline. Le POA peut aussi être impliqué dans la régulation de la sensibilité elle-même.

2- Amélioration de la résistance à l'insuline

Dans une étude menée par Zhi-Hong et al. [43], les effets du POA ont été étudiés chez un modèle de souris diabétiques présentant une résistance à l'insuline (DMT2). Il s'avère que l'exposition de ces souris au POA a des effets bénéfiques sur la résistance à l'insuline.

La résistance à l'insuline se caractérise par une réduction de la réponse des tissus cibles (foie, muscle squelettique, adipocytes) à l'insuline circulante, ce qui induit dans un premier temps une augmentation de sa sécrétion par le pancréas qui est suivie d'une diminution progressive de cette sécrétion. Pour étudier les mécanismes sous-jacents de l'effet bénéfique du POA sur la sensibilité à l'insuline, l'expression des gènes des adipocytokines a été examinée. En effet, un lien étroit entre la résistance à l'insuline et les adipocytokines principalement dérivées du tissu adipeux, a été démontré. L'administration répétée de POA a réduit l'expression de l'ARNm du TNF α (Facteur de Nécrose Tumorale α) et de la résistine, des adipocytokines connues pour contribuer à la résistance à l'insuline, suggérant ainsi un effet bénéfique du POA sur cette résistance par suppression de l'expression de ces adipocytokines. De plus, dans cette même étude, l'hyperglycémie chez les souris a été améliorée. En effet, la glycémie a été diminuée après administration orale de 300 mg/kg de POA par jour durant 4 semaines comme le montre la figure 15. Dans cette figure, une comparaison de la glycémie de 3 groupes de souris a été effectuée. Le premier groupe (cercles blancs) est un groupe contrôle, le second (cercles noirs) a reçu une dose de 300 mg/kg de PA par jour et le dernier groupe (triangles blancs) a reçu une dose de 300 mg/kg de POA par jour pendant 4 semaines.

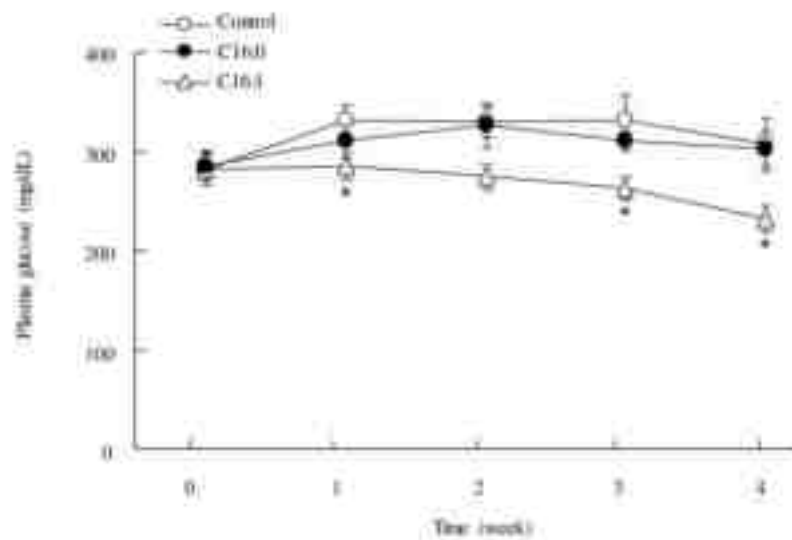


Figure 15 : Effet de l'acide palmitoléique sur le glucose plasmatique chez des souris [43]
 Les animaux ont reçu par voie orale le véhicule (contrôle, cercles blancs), 300 mg/kg d'acide palmitique (cercles noirs) ou 300 mg/kg d'acide palmitoléique (triangles blancs) par jour et pendant 4 semaines.

Dans cette étude, les chercheurs attribuent l'amélioration de l'hyperglycémie et de l'hypertriglycéridémie à l'augmentation de la sensibilité à l'insuline induite par le POA.

En conclusion, le POA joue un rôle dominant dans la sensibilisation des cellules à l'insuline et à la diminution de leur résistance à celle-ci.

VI. Effets de l'acide palmitoléique sur le pancréas

Les effets du POA sur le pancréas ont été étudiés, notamment par Maedler et al. [44]. Dans cette étude, les chercheurs suggèrent un effet protecteur du POA contre l'apoptose des cellules bêta pancréatiques induite par le glucose ou par des AGS. Ils ont démontré que l'exposition d'îlots de Langerhans humains en culture à des AGS ou à des concentrations élevées de glucose (5,5 et 33 mM) pendant quatre jours entraînait une fragmentation accrue de l'ADN génomique des cellules bêta, signalant l'apoptose de celles-ci. À la dose de 5,5 mM en glucose (mais pas 33 mM), l'ajout de PA (0,1 à 0,5 mM) a augmenté le niveau d'apoptose. En revanche, le POA seul n'a pas induit d'apoptose et est capable de limiter son induction par les concentrations de glucose de 5,5 et 33 mM ou par le PA. Le mécanisme pro-apoptotique du PA semble impliquer la formation de céramides, des précurseurs des sphingolipides retrouvés dans les membranes biologiques jouant des rôles structuraux et doués de propriétés biologiques. Ils relayent le signal cytotoxique d'un certain nombre d'agents de stress qui sont

ici le PA et le glucose. Ils participent ainsi à la diffusion du message pro-apoptotique. Dans cette étude, les chercheurs ont démontré l'activation de la voie apoptotique mitochondriale.

D'autre part, et selon cette même étude, le POA peut exercer un effet protecteur en augmentant l'expression de Bcl-2, une protéine anti-apoptotique. Bcl-2, principalement localisée dans la membrane mitochondriale externe, inhibe la libération du cytochrome c par les mitochondries, ce qui bloque le processus apoptotique. Une autre hypothèse suggère que l'effet bénéfique du POA pourrait découler de la compétition entre les AG pour le transport et/ou le métabolisme intracellulaires [44].

De plus, d'autres recherches [45] ont établi que l'application de POA sur des îlots pancréatiques isolés de rats augmentait la sécrétion d'insuline et préservait les cellules bêta contre l'apoptose induite par des concentrations élevées de glucose ou de PA, tout en maintenant leur taux de prolifération.

Par ailleurs, parmi les résultats de l'étude de Zhi-Hong et al. [43], mentionnée précédemment, une augmentation du poids du pancréas suite à l'administration répétée de POA a été observée.

Une production insuffisante d'insuline est présente dans le DMT2. Les études [46] ont bien démontré que la perte de cellules bêta contribue à son développement. La prévention de l'apoptose des cellules bêta et l'induction de leur prolifération peut donc jouer un rôle important dans la prévention et l'amélioration du DMT2.

Pour conclure, ces études ont pour but de déterminer les facteurs qui influencent le maintien des cellules bêta du pancréas et donc le maintien de l'équilibre entre régénération et apoptose de ces cellules. Ce déséquilibre est présent chez les personnes souffrant de DMT2. Le POA joue donc un rôle dans le maintien des cellules bêta des îlots de Langerhans et par conséquent dans la prévention du DMT2.

VII. Réduction de la gluconéogenèse

La gluconéogenèse hépatique est le processus permettant la synthèse de glucose à partir de diverses molécules d'origine non-glucidique. Dans le développement du DMT2, une gluconéogenèse hépatique élevée est fréquemment observée [47]. D'ailleurs, nous savons que l'augmentation de la gluconéogenèse hépatique est l'un des facteurs pathogènes importants dans le développement du diabète.

Ainsi, l'exploration du mécanisme de régulation de la gluconéogenèse hépatique et la recherche d'interventions nutritionnelles sont d'une grande importance dans la prévention et la prise en charge du DMT2.

De ce fait, une question se pose concernant l'impact du POA sur la glyconéogenèse et les conséquences qui en découlent

Guo X. et al. [48], ont essayé de répondre à cette question. Dans leur étude, ils ont soumis 60 souris mâles âgées de 5 à 6 semaines, à un régime faible en graisses (RFG, 10 % de lipides) ou un régime riche en graisses (RRG, 60 % de lipides) pendant 12 semaines. Par la suite et à partir de la 13^{ème} semaine, les deux groupes de souris ont été gavés avec l'albumine bovine seule (groupe contrôle) ou de l'OA ou du POA pendant 6 semaines. Créant ainsi 6 sous-groupes de comparaisons (10 souris par groupes) :

- RFG/contrôle
- RFG/acide oléique
- RFG/acide palmitoléique
- RRG/contrôle
- RRG/acide oléique
- RRG/acide palmitoléique

Les facteurs contrôlés étaient le poids corporel, la consommation en nourriture, la glycémie et la sensibilité à l'insuline. Les résultats étaient les suivants :

Une augmentation significative du poids corporel, du poids hépatique et de la quantité de graisse au sein du groupe RRG de souris a été observée. De plus, dans les 4 groupes RFG/acide oléique, RFG/acide palmitoléique, RRG/acide oléique, RRG/acide palmitoléique, ni l'OA, ni le POA n'ont impacté le poids corporel, le poids hépatique ou la quantité de graisse présente, en comparaison des groupes RFG/contrôle et RRG/contrôle respectivement.

Dans le groupe RFG nourri au POA, une augmentation significative de la clairance du glucose systémique a été observée par comparaison au groupe RRG/contrôle. Aucun effet de l'OA n'a été observé.

Dans le groupe RRG nourri avec du POA, une augmentation statistiquement significative de la clairance systémique du glucose a été observée. De plus, une amélioration de la sensibilité à l'insuline ainsi qu'une réduction de la synthèse hépatique de glucose ont été notées par rapport aux groupes témoins

et aux groupes OA. La supplémentation en POA a donc significativement amélioré la clairance du glucose chez les souris obèses induites par le régime RRG. En parallèle, les chercheurs ont également constaté que le POA diminuait de manière significative la gluconéogenèse hépatique chez ces souris. Ainsi, la réduction de la gluconéogenèse hépatique pourrait contribuer à l'homéostasie systémique du glucose dans un contexte de régime RRG.

Les chercheurs ont conclu que le POA est capable d'induire une diminution de la gluconéogenèse hépatique ce qui joue un rôle important dans l'homéostasie glucidique chez ces souris.

Cependant, les auteurs ne sont pas restés à ce stade de leurs recherches. Ils ont essayé d'élucider le mécanisme permettant au POA d'induire cette diminution de la gluconéogenèse. En effet, ils se sont penchés sur l'enzyme SIRT3.

Les protéines SIRT sont des désacétylases dépendantes du NAD^+ . La protéine SIRT3 est un des 7 membres de cette famille et est fortement exprimée dans les principaux organes métaboliques, tels que le tissu adipeux brun, le muscle, le cœur et le foie. SIRT3 se localise dans les mitochondries où elle exerce une régulation métabolique étendue en désacétylant de nombreuses enzymes mitochondriales dont celles qui participent à la gluconéogenèse comme la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK), la pyruvate carboxylase (PC) ou la malate déshydrogénase (MDH2). En effet, l'expression de SIRT3 est augmentée dans le foie pendant la privation de nutriments, par exemple lors d'un jeûne ou en cas de restriction calorique induisant une augmentation de la gluconéogenèse.

Les auteurs de cette étude ont mesuré le niveau d'expression de SIRT3 dans le foie de souris traitées à l'albumine bovine, l'OA ou au POA en utilisant un western blot. Ils ont observé qu'il n'y avait pas de différence dans l'expression hépatique de SIRT3 chez les 3 sous-groupes de souris RFG. Chez les souris nourries au RRG, l'expression de SIRT3 hépatique a été diminuée dans le sous-groupe nourri au POA en comparaison aux souris des deux autres sous-groupes RRG.

À ce stade de l'étude, les chercheurs ont conclu que sous un régime RFG, le POA augmente la clairance du glucose systémique (en comparaison aux groupes contrôle et OA), mais n'augmente pas la sensibilité à l'insuline et la gluconéogenèse. Il existe deux hypothèses pour expliquer ce phénomène :

- Hypothèse 1 : lorsqu'ils ont injecté du glucose par voie intrapéritonéale, le glucose est absorbé par les membranes séreuses péritonéales, pénètre dans la circulation sanguine, puis suit le système porte

jusqu'au foie. Chez les souris nourries par un RFG et traitées au POA, le glucose peut être piégé dans le foie pour synthétiser du glycogène. Par conséquent, moins de glucose est libéré dans la circulation

- Hypothèse 2 : le POA ayant la capacité de réguler la sécrétion d'insuline, les cellules β du pancréas auraient libéré plus d'insuline pour améliorer la clairance systémique du glucose

Dans cette étude, les chercheurs ont constaté que le POA n'améliore que modestement l'homéostasie du glucose dans les conditions de faible teneur en graisses, alors que ses effets sont plus prononcés chez les souris ayant un RRG. Cela est probablement dû au fait que les souris étaient sensibles à l'insuline dans le cadre d'un régime pauvre en graisses. Il n'est pas possible d'améliorer davantage l'homéostasie du glucose grâce au POA. Dans le cadre d'un régime RRG, le POA inhibe de manière significative la gluconéogenèse et améliore l'homéostasie du glucose. De plus, il a réduit l'expression de SIRT3 dans le foie.

Afin de vérifier la théorie selon laquelle SIRT3 régulerait la gluconéogenèse hépatique, les chercheurs ont créé des souris ayant la capacité de surexprimer SIRT3. En effet, pour répondre à cette question, 40 souris mâles âgés de 5 à 6 semaines ont été infectées volontairement par le virus AAV-SIRT3, permettant l'induction de la surexpression de l'enzyme SIRT3 ainsi que par le virus AAV-GFP (groupe contrôle). Pendant les 13 semaines suivantes, les chercheurs ont observé 4 groupes de souris :

- RFG contrôle
- RFG AAV-SIRT3
- RRG contrôle
- RRG AAV-SIRT3

La glycémie a été un des paramètres observés à la 12^{ème} semaine.

Après avoir vérifié la bonne surexpression de SIRT3 chez les souris infectées par AAV-SIRT3, les auteurs de l'étude ont observé une augmentation de la gluconéogenèse hépatique et de la glycémie dans le groupe RRG. Par conséquent, ils en ont conclu que la surexpression de SIRT3 permet l'augmentation de la gluconéogenèse. Cependant, le POA a permis de diminuer l'expression du SIRT3 ainsi que de la gluconéogenèse induite par la surexpression de SIRT3.

Dans le reste de l'étude, les chercheurs ont examiné l'expression et l'activité des enzymes liées à la gluconéogenèse telles que PEPCK, PC ou encore MDH2. Lors de la surexpression de SIRT3, ils ont

observé une augmentation du niveau d'expression de MDH2 et des activités enzymatiques de PEPCK et PC, chez les souris sous les deux types de régime (RFG et RRG). Chez des souris nourries au RRG, le niveau d'expression de MDH2 a diminué dans le groupe traité au POA. L'activité des 3 enzymes a été fortement réduite. Par conséquent, les résultats révèlent que la surexpression de SIRT3 induit une hausse de l'expression de certaines enzymes de la gluconéogenèse (PEPCK, PC et MDH2). Cependant cette hausse est réduite par l'ingestion du POA.

Par la suite, les chercheurs ont isolé des hépatocytes de souris nourries au RRG pendant 12 semaines. Ces cellules ont été volontairement infectées par 2 types d'adénovirus. 2 groupes se sont donc formés :

- Le groupe d'hépatocytes infectés à l'adénovirus Ad-GFP
- Le groupe d'hépatocytes infectés à l'adénovirus Ad-SIRT3

Dans les 2 cas, les cellules ont été traitées par le POA pendant 48 heures.

En présence de substrats et de glucagon, la surexpression de SIRT3 a augmenté la production de glucose. Cette hausse a été bloquée en présence de POA, qui a diminué également le niveau d'expression de SIRT3. L'objectif principal de cette manipulation expérimentale était de vérifier jusqu'à quel point le POA pouvait réguler le métabolisme, même en présence d'une suractivation de la voie SIRT3, qui est connue pour stimuler la production de glucose dans le foie. Autrement dit, les chercheurs voulaient voir si l'effet inhibiteur du POA sur la gluconéogenèse et SIRT3 était suffisamment fort pour contrer une surexpression forcée de SIRT3.

Pour conclure, le POA permet de réduire à la fois la gluconéogenèse et l'expression de SIRT3 suggérant ainsi un rôle potentiel du POA dans la régulation du métabolisme hépatique et de la gluconéogenèse. Par conséquent il serait un acteur à considérer dans la prise en charge du DMT2.

Implication de l'acide palmitoléique dans la lipolyse

La lipolyse est le processus par lequel les TAG stockés dans les adipocytes sont hydrolysés en AG libres et en glycérol, qui peuvent ensuite être utilisés comme sources d'énergie. Des enzymes clés sont impliquées dans ce processus notamment l'ATGL (Adipose Triglyceride Lipase) et la HSL (Hormone-Sensitive Lipase).

Bolsoni-Lopes A. et al. [41] ont étudié les effets du POA sur la lipolyse au sein du tissu adipeux. Pour déterminer si le POA permet de réguler le métabolisme des TAG, des adipocytes en culture ont été

traités par du POA pendant 24 h et la lipolyse a été évaluée. Le traitement par du POA à une dose de 200 μM a significativement augmenté la lipolyse basale et celle stimulée par de l'isoprotérénol (agoniste des récepteurs adrénergiques), comme en témoignent les taux plus élevés de libération de glycérol dans le milieu des cellules traitées par du POA (par rapport à des cellules traitées par du PA ou non traitées). Il est important de noter qu'une telle augmentation de la lipolyse induite par le POA a été reproduite à des doses plus faibles de POA. D'autre part, et selon cette même étude, l'augmentation de la lipolyse induite par le POA a été associée à une augmentation significative des niveaux d'ARNm des principales lipases ciblant les TAG, l'ATGL (~64 %) et l'HSL (~100 %). Une augmentation de la quantité de protéine ATGL et de la forme phosphorylée active de HSL (pSer660-HSL) a également été observée lors d'un traitement par POA en comparaison aux cellules non traitées. Par ailleurs, les chercheurs suggèrent dans cette même étude que l'augmentation de la lipolyse induite par le POA implique la voie de signalisation PPAR α .

La voie PPAR α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha) est une voie de signalisation qui joue un rôle crucial dans la régulation du métabolisme lipidique et énergétique. PPAR α est un récepteur nucléaire qui, lorsqu'il est activé, modifie l'expression de nombreux gènes impliqués dans la dégradation des AG, la production d'énergie, et la réponse inflammatoire.

D'autres études comme celle de Cruz M. et al. [49], ont montré que le POA module d'autres aspects du métabolisme des adipocytes, principalement la bioénergétique des mitochondries. Le POA (mais pas le PA) a augmenté la synthèse d'ATP et l'utilisation de l'oxygène dans les adipocytes en culture en augmentant la β -oxydation et la synthèse des protéines de la chaîne respiratoire mitochondriale. Aucune augmentation de la concentration d'AG libérés par les adipocytes n'a été observée (AG libres dans la circulation), car en parallèle de la hausse de la lipolyse, une augmentation de la réestérification des AG libérés a été observée. Ce phénomène physiologique est appelé cycle TAG/AG. Ce cycle permettrait de réguler la quantité d'AG libre circulants dans le corps et joue un rôle dans la thermogénèse au niveau du tissu adipeux brun. Ce tissu brûle des calories pour maintenir la température corporelle. Cependant, le traitement des adipocytes avec du PA, n'a montré aucun effet marqué sur les paramètres étudiés ici.

Pour conclure, ces études ont démontré que le POA aurait une action sur la lipolyse, la teneur en ATP et la consommation d'oxygène. Il contribue à l'amélioration de la dépense énergétique des adipocytes blancs et pourrait être considéré comme un candidat possible pour la recherche clinique liée au tissu adipeux. De plus, les chercheurs estiment que le traitement au POA seul ou sa combinaison avec

une restriction calorique et/ou de l'exercice physique est une promesse pour le traitement et la prévention de l'obésité à l'avenir.

L'acide palmitoléique est une lipokine

Lors de l'utilisation du modèle murin dépourvu des protéines de liaison aux AG (FABP4 et FABP5), une activation accrue de la SCD-1 et une augmentation conséquente de la concentration de POA dans le tissu adipeux ont été observées. Cette hausse de POA a significativement réduit la stéatose hépatique et a favorisé le transport du glucose dans le muscle squelettique [50]. Étant donné que le POA libéré du tissu adipeux a induit tous ces effets métaboliques sur des organes distants, il a été qualifié de "lipokine" [50]. Le POA est donc considéré comme une lipokine en raison de plusieurs critères : ses concentrations circulantes varient en fonction des états métaboliques, ses niveaux dans les tissus et cellules restent bas sauf en cas d'activation de sa biosynthèse, et son activité biologique se manifeste à de très faibles concentrations [51].

Effet sur le système cardiovasculaire

L'impact du POA sur le système cardiovasculaire et les pathologies associées (les maladies cardiovasculaires), a fait l'objet d'études approfondies. Des effets bénéfiques du POA ont été mis en évidence.

I. Définition de la maladie cardiovasculaire

Par maladie cardiovasculaire (MCV), on entend toute affection chronique affectant le cœur et le système circulatoire. Elles représentent ainsi la principale cause de décès dans le monde. On estime à 17,7 millions le nombre de décès imputables aux MCV, soit 31 % de la mortalité mondiale totale [52]. Parmi les MCV, nous pouvons nommer l'insuffisance cardiaque ou encore l'athérosclérose.

Les facteurs de risque associés aux MCV ont été explorés et incluent une concentration élevée de LDL-C sérique, l'hypertension artérielle, l'obésité, le diabète, être de sexe masculin et la sédentarité [53].

II. Impact de l'acide palmitoléique sur le système cardiovasculaire

Il s'avère que le POA jouerait un rôle dans la protection du système cardiovasculaire. En effet, dans une étude prospective portant sur la santé cardiovasculaire de 3630 américains sur 14 années et élaboré par Mozaffarian D. et al. [54], des fortes concentrations plasmatiques de phospholipides contenant du POA ont été associées à une augmentation du HDL-C et à une réduction du LDL-C [55].

Une autre étude menée par Manohar L. et al. [56], incluant 17 hommes atteints d'hypercholestérolémie nourris avec des régimes alimentaires enrichis en noix de macadamia, riche en POA, a démontré le même résultat. En effet, une diminution du cholestérol total plasmatique, du LDL-C et du poids corporel a été constatée. Parallèlement, une augmentation du HDL-C a été observée.

L'augmentation du HDL-C a toujours été associée à un effet bénéfique sur le système cardiovasculaire. Le rôle cardioprotecteur des HDL est expliqué par leur rôle dans le transport inverse du cholestérol (hépatofuge), ainsi que par leur rôle dans la production de molécules de signalisation athéroprotectrices et leurs propriétés antithrombotiques [57]. D'ailleurs, une étude menée au Costa Rica a permis de démontrer une association inverse entre le POA du tissu adipeux et l'infarctus du myocarde [58]. Dans cette vaste étude cas-témoins basée sur la population du Costa Rica, les chercheurs ont associé l'augmentation du POA circulant à l'augmentation du HDL-C et à la réduction des MCV et notamment l'infarctus du myocarde.

III. Athérosclérose

1- Définition de l'athérosclérose

L'athérosclérose [59] est le durcissement des artères dû à l'accumulation de plaques d'athérome (plaques lipidiques) dans leurs parois ainsi que la perte d'élasticité des artères par l'atteinte des cellules musculaires lisses. Cette accumulation entraîne un rétrécissement des artères, ce qui peut causer une diminution du flux sanguin et par conséquent une oxygénation insuffisante des organes, favorisant ainsi le développement de diverses MCV. D'autre part, ladite plaque peut se rompre et être envoyée dans la circulation entravant la circulation sanguine dans le système veineux et provoquer des dégâts ailleurs dans le corps. De ce fait, l'athérosclérose est considérée comme étant une condition dévastatrice pour les artères, est une cause majeure de MCV. En effet, c'est l'une des causes principales d'infarctus du myocarde (120 000 cas par an), d'accidents vasculaires cérébraux (150 000 victimes par an), des pathologies pouvant entraîner de lourds handicaps voire le décès. Cette pathologie complexe a été identifiée comme étant un trouble inflammatoire, impliquant un processus progressif de détérioration des vaisseaux sanguins.

La première étape critique de l'athérosclérose implique la glycation et l'oxydation des lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine B100 (apoB), telles que les VLDL, IDL et LDL. Ces lipoprotéines modifiées s'accumulent dans l'intima, la couche interne de la paroi des vaisseaux sanguins, déclenchant un processus inflammatoire crucial. Progressivement, les LDL oxydées provoquent une réponse inflammatoire des cellules endothéliales, qui tapissent l'intérieur des vaisseaux sanguins. En réponse, ces cellules recrutent des monocytes vers la zone affectée en augmentant l'expression de molécules d'adhésion comme l'ICAM (Intercellular Adhesion Molecule) et la VCAM (Vascular Cell Adhesion Molecule), facilitant ainsi l'adhésion et le recrutement des monocytes à la paroi vasculaire.

Ces monocytes absorbent les LDL oxydées, se transformant en macrophages volumineux qui, en l'absence de mécanismes de régulation efficaces, meurent par apoptose tout en restant piégés localement.

L'accumulation de ces débris cellulaires non éliminés contribue à l'expansion progressive de la plaque d'athérosclérose. En réaction à cette accumulation, les cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire migrent dans la plaque pour tenter d'isoler cet amas inflammatoire, formant une chape fibreuse constituée de fibres de collagène. Cette structure confère à la plaque une certaine stabilité, réduisant le risque de rupture.

Cependant, dans certaines conditions, les macrophages présents dans la plaque sécrètent des protéases capables de dégrader le collagène produit par les cellules musculaires lisses. Si l'inflammation persiste, l'action de ces protéases amincit la chape fibreuse, la rendant plus fragile et susceptible de se rompre.

En cas de rupture, la paroi interne de l'artère peut se fissurer, entraînant l'agrégation de plaquettes sanguines aux débris cellulaires et aux lipides accumulés pour former un thrombus ou caillot, qui peut ralentir voire bloquer la circulation sanguine [60]. Dans la figure 16, une comparaison d'une artère malade et une artère saine est effectuée ainsi qu'une description des étapes cruciales menant à l'apparition de cette maladie permet de visualiser la plaque d'athérosclérose.

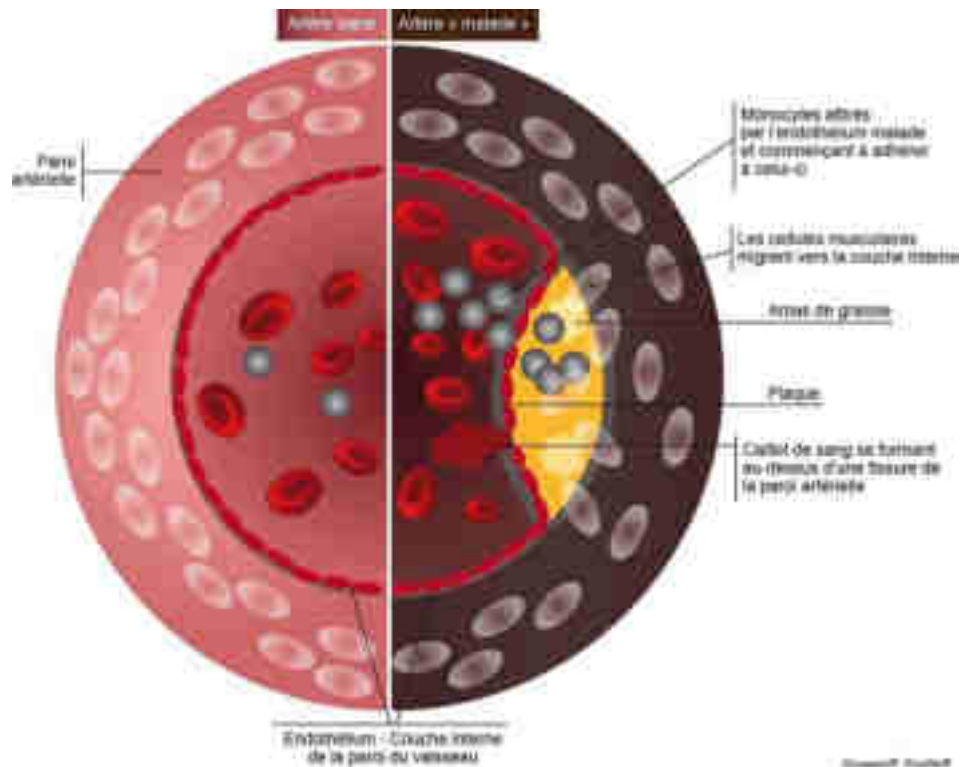


Figure 16 : Athérosclérose [60]

Comparaison d'une artère saine et d'une artère malade permettant de visualiser certaines étapes critiques de l'apparition de la plaque d'athérosclérose

2- Impact de l'acide palmitoléique sur l'athérosclérose

L'étude Z.-H. Yang et al. [63], a été menée sur des souris déficientes pour le récepteur au LDL (LDLR). Ces souris n'expriment pas le récepteur des lipoprotéines de basse densité LDLR, qui est responsable de l'internalisation des LDL et donc le captage du LDL-C dans les cellules. Ceci permet l'induction de plaques d'athérosclérose chez ces souris. Les résultats de cette étude montrent que lorsque les souris ont été soumises à un régime alimentaire occidental (RRG) supplémenté en 5% de POA, d'huile d'olive ou rien (groupe contrôle), les lésions d'athérosclérose totales ont été réduites de manière significative : de 37 % par rapport au groupe témoin et de 51 % par rapport au groupe ayant eu une supplémentation en l'huile d'olive comme indiqué dans la figure 17 représentant les effets du POA chez les souris déficientes en LDLR. Cette étude conclue que la supplémentation par le POA contribue à réduire les lésions athérosclérotiques et l'hyperlipémie induites par un régime riche en lipides et en glucides chez ces souris

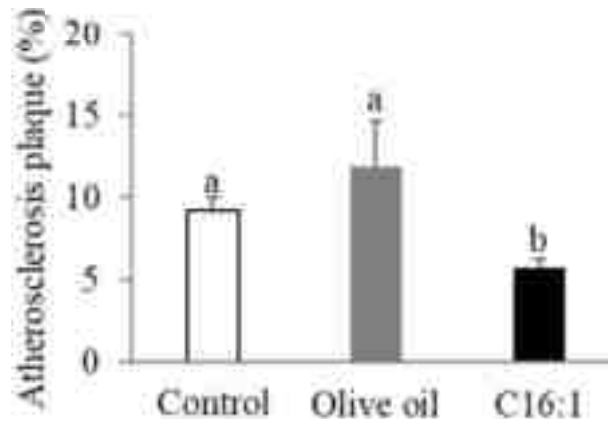


Figure 17: Les effets de la supplémentation en acide palmitoléique sur la progression de l'athérosclérose chez les souris déficientes en LDLR [63]

Les 15 souris/groupe déficientes en récepteur LDLR ont été alimentées pendant 12 semaines avec un régime occidental et une supplémentation de 5 % en acide palmitoléique (C16 :1), 5 % en huile d'olive, ou sans supplément (« control »). Les lésions d'athérosclérose totales (%) ont été significativement réduites de 37 % par rapport au groupe témoin et de 51 % par rapport au groupe supplémentation en huile d'olive.

Cette diminution de l'apparition de plaques athérosclérotiques peut être expliquée par la réduction du phénomène inflammatoire acteur de l'athérosclérose. En effet, dans sa revue, Bermúdez M. et al. [61] résume les effets du POA sur l'athérosclérose et le processus inflammatoire sous-jacent. Les AGS, tels que le PA et l'acide stéarique, renforcent le recrutement des monocytes en augmentant l'expression des molécules d'adhésion à leur surface et en stimulant la libération de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α et l'interleukine-6 [62]. D'autre part, le POA est capable de réduire l'expression des molécules d'adhésion et l'induction de gènes pro-inflammatoires dans les cellules endothéliales stimulées par le TNF α . Ces effets sont corrélés à l'inhibition de l'expression de PPAR α par le POA [62].

Par ailleurs, d'autres études ont démontré que les effets du POA passent par la réduction du stress du RE et la régulation du complexe multiprotéique de l'inflammasome [64]. L'inflammasome joue un rôle important dans la réponse innée contre les pathogènes et est également activé en présence de cristaux de cholestérol, par des AGS ou par le stress de certaines organelles et promeut l'athérosclérose. L'inflammasome est activé par un stress de RE via la mobilisation de calcium intracellulaire et la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Une fois activé, il permet la libération d'interleukines IL-1 β et IL-18.

Dans cet article, il a été montré que le POA inhibe l'activation de l'inflammasome dans des macrophages in vitro induite par des AGS et donc la libération d'interleukines. In vivo, chez des souris KO pour l'apolipoprotéine E et soumises à un régime alimentaire hypercholestérolémique, l'ajout du POA a

permis de diminuer l'apparition de plaques d'athérome sans modifier le profil lipidique tout en réduisant le stress du RE.

En résumé, le POA inhibe l'activation de l'inflammasome qui conduit physiologiquement à la maturation et à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, ainsi qu'à la production de ROS, ce qui amplifie la réponse inflammatoire et peut contribuer à la pathogenèse de diverses maladies inflammatoires, y compris l'athérosclérose.

IV. Impact sur l'hypertension artérielle

Dans l'étude de Tang J. et al. [65], les chercheurs ont tenté de mettre la lumière sur les effets du POA sur l'hypertension artérielle (HTA). En effet, il s'avère que cet AG possède la capacité de réduire l'HTA.

Dans cette étude, 24 rats spontanément hypertendus (SHT) reçoivent au hasard soit de l'huile de poisson riche en AGPI n-3 (500 mg kg^{-1}), soit de l'huile d'argousier riche en POA (500 mg kg^{-1}) ou de l'huile d'olive riche en OA pendant 8 semaines. L'huile d'olive était utilisée comme diluant pour tous les animaux à raison de 4 mL kg^{-1} . À l'issue de cette étude, les rats ont manifesté des pressions artérielles systolique plus élevées que celles des rats de contrôles non hypertendus pendant toute la durée de l'intervention, ce qui indique une stabilité des rats hypertendus.

Après 8 semaines d'intervention, les rats SHT traités par de l'huile d'argousier ont montré des pressions artérielles systoliques significativement plus basses que ceux traités par de l'huile d'olive. Les rats SHT traités avec de l'huile de poisson n'ont pas montré de différence significative avec les rats traités par de l'huile d'olive.

Au cours de la HTA, un remodelage aortique est souvent observé. Pour étudier les effets du POA sur le remodelage aortique chez les rats SHT, les chercheurs ont déterminé les paramètres structurels de l'aorte, notamment l'indice d'hypertrophie aortique (AHI), l'épaisseur des vaisseaux (VT), l'épaisseur de l'intimamédia (IMT) et le diamètre interne (ID). Les rats SHT traités avec le POA ou les AGPI n-3 ont montré un ID aortique significativement plus élevé que les rats SHT traités à l'OA. De même, les rats SHT traités au POA ou aux AGPI n-3 ont montré une VT et un rapport VT/ID significativement plus faibles que les rats SHT traités à l'OA. Selon l'observation histologique, les rats SHT présentaient des lésions des cellules endothéliales de l'aorte, une augmentation des plaques d'athérosclérose, une quantité considérable de collagène hyperplasique et des fibres élastiques désordonnées, voire perturbées par rapport au groupe de rats contrôles. Toutefois, les rats SHT traités par des AGPI n-3 et du POA

présentaient moins de plaques et plus de fibres élastiques ordonnées que ceux traités par de l'huile d'olive.

Pour élucider les mécanismes d'action du POA sur le remodelage aortique, les chercheurs ont examiné l'expression de plusieurs gènes et protéines clés dans la voie NF- κ B. En effet, les rats SHT traités par le POA ou les AGPI n-3 ont montré une diminution significative de l'expression génétique du récepteur de l'IL-1 (ILR) et du récepteur du TNF- α (TNFR) par rapport aux rats SHT traités avec l'OA. De plus, les niveaux aortiques d'IL-6 ont été significativement plus bas, et les niveaux d'IL-10 plus élevés chez les SHT traitées au POA par rapport aux SHT traités avec l'OA. D'autre part, les SHT traités au POA ou les AGPI n-3 ont montré des niveaux aortiques significativement plus faibles de MCP-1 et ICAM-1 par rapport aux SHT traités avec l'OA.

Ces résultats indiquent que le POA inhibe la sécrétion de molécules pro-inflammatoires et d'adhésion qui sont essentielles à l'invasion des monocytes et à la formation de cellules spumeuses dans l'aorte.

En résumé, la supplémentation en POA exogène peut réduire la pression artérielle systolique et améliorer le remodelage aortique. Il permet également d'inhiber la voie NF- κ B et la sécrétion de cytokines inflammatoires en aval. Le POA protège donc, contre l'hypertension, potentiellement en inhibant l'inflammation médiée par NF- κ B.

En conclusion, la supplémentation en POA a montré des effets protecteurs notables sur le système cardiovasculaire.

Impact de l'acide palmitoléique sur les maladies digestives

I. Diminution de l'état inflammatoire des maladies digestives

Dans une étude portant sur la maladie de Crohn, les chercheurs, Yiwei C. et al. [66], ont démontré que des patients qui ne répondaient pas au traitement de première ligne consistant en une thérapie anti-TNF- α présentaient des anomalies du métabolisme lipidique et en particulier une diminution significative de la concentration plasmatique en POA par rapport aux contrôles. Une administration orale de POA, mais pas de PA, a atténué les lésions, a diminué l'inflammation et a amélioré la réponse au traitement ciblant le TNF- α .

À un niveau moléculaire, le POA active des processus de division et de biosynthèse bactérienne, favorisant ainsi la croissance d'une bactérie bénéfique appelée *Akkermansia muciniphila* dans le

microbiote intestinal. Le transfert de ce microbiote reprogrammé par le POA vers des souris malades traitées avec un médicament anti-TNF- α , a permis d'observer une meilleure protection contre la colite. L'association de POA aux *Akkermansia muciniphila* a montré des effets protecteurs synergiques significatifs.

Ces découvertes soulignent le rôle potentiel du POA dans la promotion de l'homéostasie intestinale et suggèrent une nouvelle approche thérapeutique pour les maladies inflammatoires intestinales.

II. La colite ulcéreuse active

1- Définition et prise en charge

La rectocolite hémorragique (RCH), également connue sous le nom de colite ulcéreuse, est une maladie inflammatoire chronique intestinale qui cible principalement l'extrémité distale du tube digestif, comprenant le côlon et le rectum. Bien que son étiologie demeure inconnue, une composante génétique et environnementale telle que le tabagisme, l'alimentation, les additifs alimentaires, etc. sont envisagées, la classant ainsi parmi les maladies auto-immunes. Cette affection se manifeste par des épisodes inflammatoires récurrents et n'a pas de remède définitif, nécessitant ainsi un traitement médicamenteux à vie. L'objectif des traitements est de prolonger autant que possible les périodes de rémission. Le traitement de première intention est basé sur l'administration de composés dérivés de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) agoniste de PPAR γ exerçant une action anti-inflammatoire locale sur les muqueuses intestinales. Dans le cas de mauvaise réponse ou d'intolérance au traitement par 5-ASA ou de poussées graves, le traitement consiste en l'administration de corticoïdes ou encore d'azathioprine ou d'anticorps anti-TNF- α par exemple.

Le diagnostic de la RCH repose principalement sur des examens cytologiques effectués lors de coloscopies, au cours desquelles des échantillons tissulaires sont prélevés pour une analyse microscopique. Cette approche permet de confirmer le diagnostic et d'évaluer l'étendue de l'inflammation.

La gestion optimale de cette maladie implique une prise en charge personnalisée, pouvant comprendre, en complément des médicaments anti-inflammatoires ou immunosuppresseurs, une intervention chirurgicale dans les cas graves. Le suivi médical régulier demeure crucial pour assurer une gestion efficace de la maladie. De plus, cette maladie peut s'accompagner de manifestations extra-intestinales : articulaires, cutanées, oculaires, etc.

2- Épidémiologie

Dans le monde entier, l'incidence et la prévalence les plus élevées des maladies inflammatoires de l'intestin sont observées en Europe du Nord et en Amérique du Nord. Les maladies inflammatoires de l'intestin sont étroitement liées à l'environnement et au mode de vie occidental. La colite ulcéreuse a une incidence de 9 à 20 cas pour 100 000 personnes par an. Sa prévalence est de 156 à 291 cas pour 100 000 personnes par an [67].

3- Impact de l'acide palmitoléique sur la rectocolite hémorragique

La supplémentation en POA aurait un impact sur l'activité inflammatoire et l'expression des facteurs suivants : HNF4 γ , HNF4 α et IL-6, dans la muqueuse colique de patients atteints de colite ulcéreuse active [68].

HNF4 γ et HNF4 α , aussi appelés Facteurs Nucléolaires Hépatocytaires-4 (isoformes γ et α), sont des protéines de la famille des récepteurs nucléaires orphelins. Cela indique qu'ils possèdent un ligand dont l'identité n'a pas encore été déterminée [69]. Il est important de noter que ces facteurs de transcription jouent un rôle dans la modulation de l'inflammation du colon [70]. En effet, une étude menée par Bueno-Hernández N. et al. [68] a examiné les niveaux d'expression des facteurs de transcription HNF4 γ et HNF4 α chez trois groupes de patients : ceux atteints de colite ulcéreuse active, ceux en rémission, et un groupe témoin sain. Les résultats ont révélé que l'expression de HNF4 γ était significativement réduite chez les patients présentant une colite ulcéreuse active par rapport aux groupes de patients en rémission et sains.

Dans une seconde étude [68], cette équipe a réalisé un essai clinique en double aveugle randomisée contre placebo auprès de 20 patients atteints de RCH. Les patients ont reçu oralement 720 mg/jour de POA pendant 8 semaines. Les niveaux d'ARNm de HNF4 γ et HNF4 α ont été plus importants dans le groupe traité que dans le groupe placebo. De plus, l'expression du gène *IL-6* a été significativement diminuée dans le groupe traité par le POA par rapport au groupe placebo. Par ailleurs, cette étude a montré une diminution de certains paramètres cliniques tels que la présence de sang dans les selles et le bien-être général à partir du score de Mayo.

En outre, la modification de l'expression de HNF4 γ et HNF4 α suggère que la supplémentation en POA joue un rôle important dans la régulation à la baisse de la cascade inflammatoire et pourrait également être impliquée dans le maintien des propriétés génératives de la barrière des muqueuses.

Pour conclure, nous pouvons suggérer que le POA peut jouer un rôle important dans l'homéostasie digestive et permettrait de réduire les facteurs inflammatoires dans la RCH.

Stéatose du foie gras non-alcoolique

I. Définition

La stéatose hépatique non-alcoolique [71] appelée aussi maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique (foie gras non-alcoolique), est une maladie associée au syndrome métabolique. Elle se caractérise par une accumulation excessive de lipides dans le foie, en dehors de toute consommation excessive d'alcool. Ce problème peut se transformer en maladie inflammatoire nommée stéatohépatite non-alcoolique pouvant évoluer vers une cirrhose du foie, et même des cancers hépatiques. La prévalence de ces maladies est en augmentation dans les pays industrialisés et l'obtention d'un diagnostic avant l'évolution de ces maladies à un stade avancé, reste un défi pour les professionnels de santé [72].

II. Impact de l'acide palmitoléique sur la Stéatose du foie gras non-alcoolique

Selon la revue de Bermúdez M. et al. [33], l'utilisation de modèles murins suggère que le POA exerce des effets protecteurs sur la progression de la stéatose hépatique non-alcoolique. En effet, l'administration de POA a permis de réduire l'accumulation de lipides et l'expression de gènes lipogéniques : SREBP-1, FAS, et SCD-1 dans le foie. Les produits de ces gènes jouent des rôles dans la lipogénèse comme l'acide gras synthase (FAS) et SCD-1 et le métabolisme des AG comme le facteur de transcription SREBP-1 [43].

Selon cette même revue, le POA diminuerait la fréquence de l'apoptose dans les hépatocytes humains et murins en réduisant le stress du RE, ce qui atténuerait à son tour l'activation du médiateur de la mort cellulaire, Bax [73]. D'autres études suggèrent que la régulation à la baisse de l'expression de la protéine SIRT3 par le POA pourrait expliquer, au moins en partie, les actions anti-inflammatoires de cet AG [48].

Chez l'Homme, le niveau de POA libre circulant est en corrélation avec le degré de stéatose hépatique, ainsi qu'avec le dépôt de graisse dans les hépatocytes [74]. Un rapport POA/PA élevé dans le sérum a été proposé comme un marqueur précoce non-invasif de l'état d'évolution de la maladie du foie

gras non-alcoolique [72]. En effet, le rapport POA/PA était plus élevé chez les patients atteints de stéatohépatite non-alcoolique (stade avancé de la maladie) par rapport à ceux atteints de la maladie du foie gras non-alcoolique. Ce rapport a été donc corrélé à l'inflammation hépatique et à l'état de fibrose [72].

En conclusion, la stéatose hépatique non-alcoolique est une pathologie liée au syndrome métabolique, caractérisée par une accumulation de lipides dans le foie sans consommation excessive d'alcool, avec un risque de progression vers la stéatohépatite, la cirrhose, voire le cancer. Le POA a montré des effets protecteurs dans des modèles murins, réduisant l'accumulation lipidique et l'apoptose des hépatocytes. Chez l'Homme, un rapport POA/PA élevé pourrait constituer un marqueur précoce non-invasif, corrélé à la gravité de la stéatose et à l'inflammation hépatique.

Infection par le virus Zika

Certains chercheurs se sont intéressés au potentiel du POA contre les infections au virus Zika.

I. Définition

Le virus Zika (ZIKV) est un arbovirus appartenant à la famille des *Flaviviridae* du genre *flavivirus* et est étroitement lié aux virus de la dengue, du chikungunya et de la fièvre jaune. C'est un virus enveloppé, à ARN simple brin de polarité positive d'environ 11 kb. Il est généralement transmis via le moustique femelle du genre *Aedes*, l'insecte vecteur (transmission vectorielle). Néanmoins, la transmission interhumaine peut être réalisée par voie sexuelle, par transfusion sanguine ou encore transmission périnatale [75].

Initialement, ce virus a été identifié dans la forêt Zika en Ouganda à partir d'un échantillon de sang d'un macaque fébrile, en 1947. L'infection humaine par le ZIKV a été signalée pour la première fois de manière sporadique sur le continent africain au début des années 60, mais elle s'est ensuite propagée dans le monde entier, y compris sur le continent américain entre 2007 et 2016 [78]. Les chercheurs ont identifié deux lignées du virus Zika : la lignée africaine (MRV) et la lignée asiatique (PRV).

La maladie qu'il provoque se manifeste trois à douze jours après la piqûre de l'insecte vecteur par divers symptômes, évoquant ceux de la dengue ou du chikungunya : fièvre, maux de tête, éruption cutanée, fatigue, douleurs musculaires et articulaires [76]. Elle reste le plus souvent bénigne, et peut

durer jusqu'à une semaine [76]. Cependant, l'infection pendant la grossesse a souvent des effets dévastateurs sur le fœtus. Le fœtus infecté par le ZIKV présente le syndrome congénital du Zika, qui est un ensemble de manifestations pathologiques comprenant la microcéphalie, des anomalies rétinienne et des anomalies musculosquelettiques.

Les études suggèrent que les trophoblastes placentaires, les cellules endothéliales et les cellules de Hofbauer peuvent être infectées et donc jouer un rôle crucial dans la dissémination du ZIKV de la mère au fœtus [77] [78]. Le ZIKV est également connu pour provoquer un dysfonctionnement du placenta en provoquant un état inflammatoire accompagné d'une apoptose. De plus, il peut provoquer des changements radicaux dans le métabolisme des lipides placentaires, ce qui affecte l'alimentation du fœtus en pleine croissance [79].

II. Impact de l'acide palmitoléique sur l'apoptose des cellules trophoblastiques infectées

Une étude cherchant à mettre en avant l'impact que pourrait avoir le POA sur la prévention de la transmission périnatale a été publiée par Muthurja P. et al. [80]. Dans cette étude, les chercheurs ont utilisé des lignées cellulaires de trophoblastes du troisième trimestre (JEG-3 et JAR), des trophoblastes humains immortalisés du premier trimestre (HTR-8), et des cellules Vero (cellules épithéliales de singe vert) ont été utilisées pour étudier le pouvoir anti-apoptotique du POA.

Dans cette étude, les chercheurs ont observé les caractéristiques des changements morphologiques nucléaires apoptotiques dans les trophoblastes placentaires infectés par le ZIKV et ont trouvé une augmentation spectaculaire du pourcentage de noyaux apoptotiques 48 à 96 heures après l'infection de cellules JEG-3 par le PRV. En revanche, le pourcentage de noyaux apoptotiques induits par l'infection était significativement diminué en cas de traitement par 100 à 200 μ M de POA. De plus, la présence de POA a significativement diminué l'activité des caspases 3/7 après 48-72 h d'infection de cellules JEG-3 par le PRV. L'activation séquentielle des caspases jouant un rôle central dans le déclenchement de l'apoptose cellulaire, cette mesure permet donc d'évaluer le niveau de l'apoptose cellulaire.

Les mêmes observations ont été réalisées lors de l'infection de cellules JAR par le virus MRV ou lors de l'infection de trophoblastes dérivés de placenta du premier trimestre (cellules HTR-8) par le virus MRV.

III. Le traitement à l'acide palmitoléique réduit le nombre de copies de l'ARN viral

Les cellules JAR ont été infectées par le MRV pendant 72 h et le traitement au POA (100 à 200 μ M) a montré une diminution importante du nombre de copies d'ARN du virus Zika (gène E) dans le surnageant de culture cellulaire et une tendance à la diminution dans le lysat cellulaire.

Ceci suggère que le POA interfère avec la réplication du ZIKV et sa libération des trophoblastes placentaires infectés. La même observation a été faite avec des cellules HTR-8 infectées par le virus MRV.

IV. L'acide palmitoléique améliore la viabilité cellulaire des trophoblastes infectés par le ZIKV

La survie des cellules JEG-3 a été réduite significativement lors d'une infection par le MRV par rapport aux cellules non infectées. Le pourcentage de survie cellulaire a significativement augmenté avec le traitement de 100 à 200 μ M de POA après l'infection. Cette protection n'a pas été observée avec un traitement par du palmitate.

V. L'acide palmitoléique protège contre le stress du réticulum endoplasmique induit par le ZIKV

Ces mêmes chercheurs ont précédemment démontré que l'infection des trophoblastes par le ZIKV induit une augmentation du niveau d'ARNm de la protéine homologue de la C/EBP (CHOP) et de l'épissage de l'ARNm codant la protéine XBP1 (Spliced X box associated protein 1) pour donner une bande de 448 nucléotides. Ces deux éléments étant des marqueurs clés du stress du RE [80].

Ils ont observé des niveaux significativement plus élevés d'expression de l'ARNm CHOP lors d'une infection de cellules JEG-3 par le MRV par rapport aux cellules non infectées. Le traitement au POA, mais pas au PA, à une concentration finale de 200 μ M des cellules infectées par le ZIKV a entraîné une réduction significative de l'expression de l'ARNm CHOP. Par la suite, ils ont étudié les niveaux d'épissage de l'ARNm XBP1 (bande de \sim 448 pb), qui était un indicateur supplémentaire du stress du RE dans les cellules. Les niveaux d'épissage de l'ARNm XBP1 étaient élevés lors de l'infection par le MRV dans les cellules JEG-3 par rapport aux cellules non infectées. Le traitement au POA (100 ou 200 μ M) a permis de réduire l'épissage important de l'ARNm XBP1 observé dans les cellules infectées par le ZIKV. Cependant, le traitement au PA n'a pas empêché l'augmentation des niveaux d'épissage de XBP1 induite par l'infection au ZIKV. Ainsi, le traitement des cellules infectées par le POA semble être une

thérapie protectrice contre le stress du RE et l'apoptose qui peuvent être provoqués lors d'une infection par ZIKV.

Pour conclure, le ZIKV est connu pour provoquer l'apoptose des cellules trophoblastiques par le biais d'un stress du RE. Cette étude a permis de prouver que le POA réduit de manière significative l'apoptose du trophoblaste induite par l'infection par le ZIKV. En effet, il interfère avec la réplication du ZIKV et permet de réduire l'apoptose du trophoblaste. De plus, le POA diminue l'activation des marqueurs de stress du RE (figure 18).

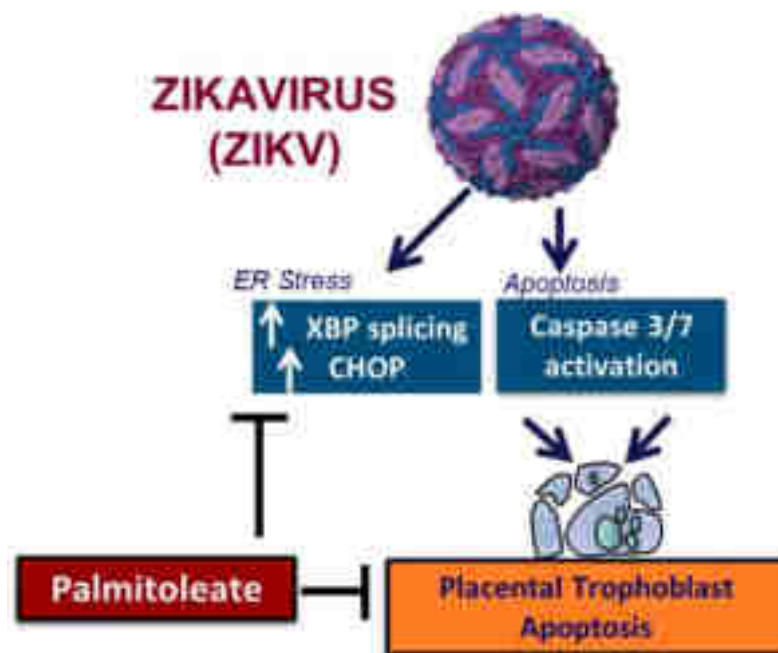


Figure 18: Les mécanismes de protection de l'acide palmitoléique contre le virus Zika [79]

L'infection de trophoblastes par le ZIKV entraîne un stress du RE via l'augmentation de la production d'ARNm codant CHOP et de l'épissage de l'ARNm codant XBP1 qui activent à leur tour l'apoptose. L'ajout de POA protège les trophoblastes infectés du stress du RE induit par le ZIKV.

Impact sur le cancer

I. Définition

Le mot « cancer » désigne des maladies très différentes les unes des autres. Le cancer se traduit par une multiplication anarchique de cellules qui forment une tumeur maligne. Avec le temps, la tumeur cancéreuse peut se propager dans l'organisme et former des métastases. Sur le plan biologique, le cancer

résulte de la survenue d'un dysfonctionnement au niveau de certaines cellules de l'organisme. En effet, un cancer est une maladie provoquée par une cellule initialement normale, mais dont le programme se dérègle et la transforme. Celle-ci se multiplie et produit d'autres cellules dites « anormales » qui prolifèrent de façon anarchique et excessive. Ces cellules « dérégées » finissent par former une masse appelée tumeur maligne, c'est-à-dire cancéreuse. Cette prolifération est d'abord locale. Elle s'étend ensuite dans le tissu avoisinant, puis à distance où les cellules anormales forment des métastases. Le nombre de nouveaux cas de cancer a doublé entre 1990 et 2023. En 2023, le nombre de nouveaux cas de cancer en France métropolitaine a été estimé à 433 136 cas [81].

Les cellules cancéreuses présentent de profonds changements métaboliques dont le métabolisme des lipides qui subit un changement radical et devient anormal. D'ailleurs, une augmentation des voies de biosynthèse des lipides est fréquemment observée [82]. La lipogenèse, l'absorption et le stockage des lipides sont fortement augmentés dans les cellules tumorales afin de maintenir la structure et la fluidité de la membrane cellulaire. Par conséquent, les enzymes qui génèrent les AGMI, telles que FADS2 et SCD-1, sont fréquemment surexprimées pour soutenir les taux accrus de synthèse d'AG [83]. L'inhibition sélective de ces enzymes s'est traduite par une activité anticancéreuse in vitro [84].

II. Effet antitumoral de l'acide palmitoléique

Lors de leurs recherches sur les polysaccharides antitumoraux, Ito H. et al. [85] ont découvert que l'administration journalière par voie intra péritonéale de POA à des doses comprises entre 37,5 et 150 mg/kg chez des souris porteuses de tumeurs ascitiques d'Ehrlich (carcinome non différencié fréquemment utilisé comme modèle en oncologie) augmentait la survie de ces dernières. De plus, les teneurs en lipides totaux et en phospholipides des cellules tumorales des souris traitées par le POA étaient diminuées de manière significative par rapport à celles de cellules du groupe contrôle. Néanmoins, dans cette étude, le mécanisme demeure non élucidé.

La santé de la peau

I. Impact de l'acide palmitoléique sur la santé de la peau

Le POA a fait l'objet de plusieurs études ces dernières années, dont celles sur son impact sur la santé de la peau.

La peau est la principale barrière qui protège notre corps de divers stimuli chimiques et physiques externes. Comme illustré dans la figure 19, ci-dessous, dépeignant les diverses strates de la peau, celle-ci est constituée, de la surface à la profondeur, de l'épiderme, du derme et du tissu sous-cutané.

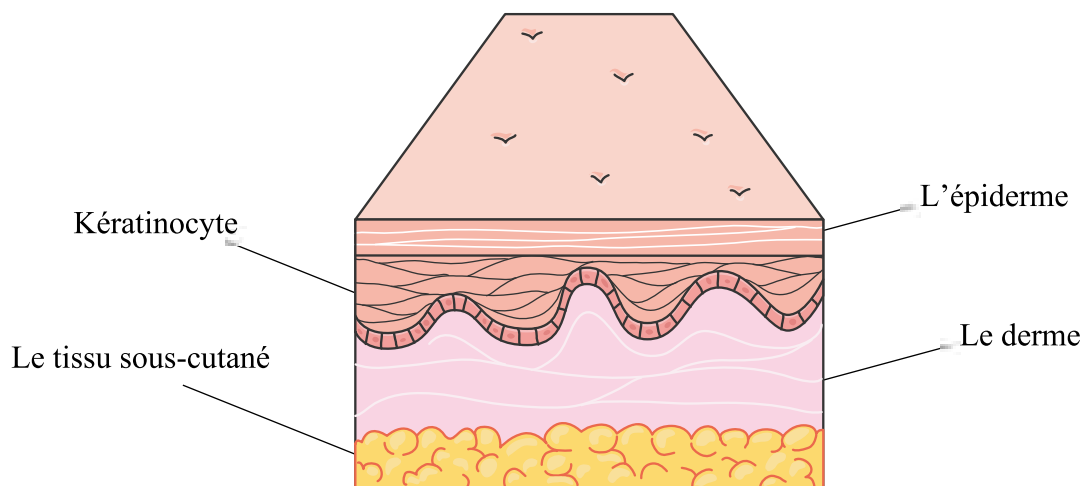


Figure 19: Les différentes couches de la peau

De la surface à la profondeur : l'épiderme, le derme et le tissu sous-cutané

L'épiderme est principalement constitué de kératinocytes. Ces cellules ont une durée de vie de 35 à 45 jours et meurent pendant leur migration vers la surface de la peau. Ce processus est appelé « la desquamation ».

Les kératinocytes sont sensibles aux stimuli externes, tels que les rayons Ultra-Violet (UV), les toxines environnementales et la chaleur. En particulier, les ROS produits par les stimuli externes induisent des processus liés au vieillissement prématuré de la peau, en diminuant la régénération de la peau et en augmentant la formation de rides.

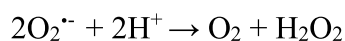
Afin de vérifier l'impact du POA sur la peau, des chercheurs ont réalisé leurs études sur les cellules HaCaT. Cette lignée cellulaire de kératinocytes immortels aneuploïdes spontanément transformés provient de cellules épidermiques humaines adultes, est largement utilisée dans la recherche scientifique. Elle mime le comportement des kératinocytes in vivo. Servant alors de modèle cellulaire dans des études sur l'apoptose, la sénescence, l'interaction épiderme et système immunitaire, etc.

Une étude réalisée par In-Bong Song et al. [86] en 2018, a mis en évidence l'effet d'un traitement par le POA lors d'une exposition de kératinocytes humains en culture (cellules HaCaT) au stress

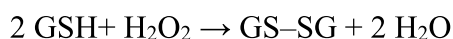
oxydatif. Les cellules étaient traitées par un mélange nommé 7-MEGA 500 contenant 53,5 % de POA, 0,04 % d'acide myristique (C14:0), 25,70 % d'PA et 0,06 % d'EPA avant d'être exposées à du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), inducteur de stress oxydatif.

Cette étude a démontré que le traitement par le POA avant application de H₂O₂, a augmenté de manière significative la viabilité des cellules en comparaison au groupe contrôle non traité par le POA. De plus, le POA a atténué efficacement la production des ROS. En effet, cette étude a démontré que l'expression de la superoxyde dismutase (SOD) ainsi que la concentration de glutathion (GSH) augmentait significativement dans les cellules traitées conjointement avec du POA et le H₂O₂ par rapport aux cellules traitées avec le H₂O₂ seul.

La SOD est une enzyme essentielle dans le mécanisme d'élimination des radicaux libres. Elle intervient dans la résistance cellulaire contre la toxicité oxydative en convertissant les ions oxydants en oxygène et en peroxyde d'hydrogène tel que montré dans la réaction ci-dessous.



D'autre part, le glutathion est un pseudo tripeptide qui existe sous forme réduite et oxydée et qui intervient dans la lutte contre l'oxydation lors de la réaction catalysée par le glutathion peroxydase (Gpx). Cette enzyme catalyse une réaction qui produit du glutathion oxydé (GS-SG) et de l'eau à partir de H₂O₂ et de glutathion réduit (GSH) comme décrit dans la réaction ci-dessous.



Par ailleurs, cette même étude met en évidence l'influence du POA sur des cytokines pro-inflammatoires dans des cellules HaCaT prétraitées. En effet, une réaction inflammatoire se produit lorsqu'il existe un excès d'oxygène actif dans l'organisme. Le TNF- α et l'IL-1 β sont des cytokines représentatives de l'inflammation. Ces cytokines sont produites par l'activation de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2).

La COX-2 est une enzyme qui catalyse la production de la prostaglandine E2 (PGE2), dérivée de l'acide arachidonique (C20 :4 n-6) et joue un rôle majeur dans le contrôle de la réaction inflammatoire, la prolifération cellulaire, la nécrose, ainsi que de la production de cytokines. Les cellules co-traitées par

du POA et H₂O₂ ont montré une diminution significative de l'expression et la production d'IL-1 β et de TNF- α par rapport aux cellules traitées avec H₂O₂ seul.

D'autre part, afin d'évaluer l'effet régénératif du POA sur la peau, les niveaux d'expression de la métalloprotéinase matricielle-1 aussi appelée collagénase (MMP-1), du procollagène de type 1 (PCOL1) et d'élastine ont été mesurés dans les cellules HaCaT.

Le collagène est l'un des principaux constituants du tissu conjonctif, et un équilibre entre l'activité de PCOL1, une enzyme de synthèse, et celle de MMP-1, une enzyme catabolique, doit être maintenu dans les cellules de la peau. Un déséquilibre dans l'activité de ces deux enzymes entraîne une diminution ou une augmentation de la production de collagène et d'élastine, suivie de la formation de rides et d'une réduction de la régénération de la peau.

Selon les résultats, l'expression de MMP-1 dans les cellules traitées avec H₂O₂ seul était significativement augmentée, alors que le co-traitement au POA et H₂O₂ a significativement diminué l'expression de MMP-1 par rapport au traitement avec H₂O₂ seul. L'expression de PCOL1 et de l'élastine dans les cellules traitées avec H₂O₂ seul a été significativement diminuée, alors que dans les cellules traitées conjointement avec le POA et le H₂O₂, l'expression de ces marqueurs a été augmentée par rapport aux cellules traitées avec le H₂O₂ seul.

Le prétraitement par du POA a inhibé la dégradation du collagène causée par la régulation négative de MMP-1, a augmenté la synthèse du collagène en augmentant l'expression de PCOL1, et a augmenté l'élasticité de la peau grâce à une augmentation de l'élastine.

Pour conclure, il a été démontré dans cette étude, que le POA possède des effets anti-inflammatoires sur les cellules HaCaT, entraînant la régénération du collagène en présence d'une cytotoxicité induite par H₂O₂ ainsi qu'un effet protecteur contre les dommages cellulaires causés par le stress oxydatif. Ces résultats fournissent des preuves solides que le POA est un aliment fonctionnel pour promouvoir la santé de la peau et prévenir le vieillissement.

Une autre étude [87] randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, impliquant 90 participants sains et s'étalant sur 12 semaines, a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité du POA administré par voie orale dans l'amélioration de la barrière cutanée, de l'élasticité et de la formation des rides chez des personnes adultes. L'hydratation de la peau, la perte d'eau transépidermique,

l'élasticité cutanée, la rugosité de la surface cutanée, le volume des rides de l'œil ainsi que la qualité de vie des participants ont été évalués à trois reprises : à la 1^{er}, 6^{ème} et à la 12^{ème} semaine. Durant toute l'étude, les participants ont reçu 500 mg/jour de POA dans de l'huile de maïs tandis que dans le groupe contrôle, les participants ont reçu l'huile de maïs sans POA. Après 12 semaines, l'hydratation de la peau et la perte d'eau transépidermique se sont améliorées de manière significative dans le groupe qui a reçu du POA par rapport au groupe contrôle. Néanmoins, l'élasticité de la peau, la rugosité de la surface, le volume des rides de l'œil, la sévérité des rides ne se sont pas améliorés de manière significative au sein du groupe qui a reçu du POA par rapport au groupe contrôle. L'étude a conclu que le POA ingéré par voie orale améliore efficacement la fonction de la barrière cutanée et surtout la qualité de vie des participants.

II. Effets de l'acide palmitoléique sur le dommage cutané induit par les UV

D'autres études se sont focalisées sur l'effet du POA sur la peau après une exposition aux UV chez des souris glabres [88].

Les rayons UV sont largement présents dans l'environnement et représentent le principal facteur de risque pour le cancer de la peau. Ils induisent non seulement l'épaississement de l'épiderme, mais également la formation de rides. L'exposition aux UV stimule également la synthèse de métalloprotéinases matricielles (MMP) tout en réduisant la production de collagène. La dégradation du collagène est étroitement associée à la présence de MMP, principalement sécrétées par les kératinocytes épidermiques et les fibroblastes dermiques. Normalement exprimées à des niveaux bas dans les cellules non stimulées ou les tissus cutanés normaux, les MMP peuvent être induites par divers stimuli extracellulaires, tels que les cytokines, les facteurs de croissance et les rayons UV. Même une exposition minimale aux UV peut provoquer une augmentation des MMP.

Les chercheurs Park K.H. et al. [88] ont induit un photo vieillissement de la peau de souris glabres mâles en les exposant de manière répétée aux UVB pendant 8 semaines. Par la suite, le 7-MEGA 500 (vue précédemment et contenant du POA), a été administré par voie orale aux souris, pendant 4 semaines.

Une exposition chronique aux rayonnements UV a conduit à des altérations cutanées notables chez les souris, se manifestant par une hyperplasie épidermique, l'apparition de rides cutanées, et une élévation significative des niveaux de stromélysine-1 (MMP-3). De plus, cette exposition a induit une

augmentation marquée de l'expression du facteur de transcription c-Jun, suggérant une activation de voies de signalisation associées à la dégradation de la matrice extracellulaire et au vieillissement cutané prématuré. Cependant, l'expression de ces deux facteurs a été significativement réduite par l'utilisation de POA. En outre, cette étude suggère que le POA peut améliorer et limiter l'épaississement de la peau induite par les UV. Il permet une meilleure rétention d'eau au niveau cutané et une réduction visible de la formation des rides fines et profondes chez les souris glabres.

III. Cicatrisation des plaies

L'étude Weimann E. et al. [89], a examiné les effets de l'applications topiques de POA sur différentes phases du processus de guérison des plaies chez des rats. Des analyses macroscopiques ont été réalisées sur des blessures avec ou sans traitement au POA. Les résultats ont montré que le POA accélère la fermeture des plaies. En effet, la taille des plaies se réduit plus rapidement par rapport à celle observées dans le groupe témoin. Les auteurs suggèrent que ceci peut être expliqué par une activité anti-inflammatoire du POA qui pourrait être responsable de la guérison, notamment dans les phases de formation du tissu de granulation et de remodelage. Le POA a réduit la concentration en cytokines pro-inflammatoires TNF- α , IL-1 β , IL-6, I-sélectine et MIP-3 α au site de la blessure à 24, 48, 120, 216 et 288 heures après la blessure. Le POA a également inhibé la migration des neutrophiles.

Les neutrophiles sont des cellules immunitaires qui permettent d'éliminer les agents pathogènes, de nettoyer les débris cellulaires et libérer des médiateurs inflammatoires pour réguler l'inflammation, une fois sur le site. Cependant, une réponse excessive des neutrophiles peut contribuer à des dommages tissulaires supplémentaires et prolonger l'inflammation, d'où l'importance de réguler leur migration et leur activité dans le processus de guérison.

Cette étude a conclu que le POA a permis d'accélérer la guérison des plaies grâce à un effet anti-inflammatoire.

IV. Traitement de l'acné *vulgaris*

L'équipe de Pereira R. et al. [90] a étudié un composé naturel connu depuis les années 50 aussi appelé SB-73 (ou P-MAPA). Ce composé, dérivé d'une espèce brevetée d'*Aspergillus*, est obtenu par génie génétique. Il a démontré des propriétés antibiotiques, antitumorales et antivirales.

Grâce à des analyses par chromatographie en phase gazeuse, par diffraction des rayons X et par résonance magnétique nucléaire, la structure chimique du SB-73 a été identifiée comme un mélange de magnésium, de phosphate, de POA, d'acide linoléique et d'une protéine. Il est à signaler que le SB-73 est coûteux et est difficile à préparer.

Les auteurs ont donc développé un mélange simulant le SB-73 comportant du phosphate de magnésium (100 mg), du sel de calcium d'acide linoléique (100 mg) et du sel de calcium de POA (100 mg) qui, utilisé comme supplément alimentaire a permis de réduire la présence d'acné *vulgaris* chez les participants dans l'étude de Pereira R. et al. [90]

Dans cette étude, les 532 patients souffrants d'acné *vulgaris* ont été répartis dans 2 groupes :

- Le groupe A : recevant le mélange cité précédemment
- Le groupe B : recevant 0,5-1,0mg/kg/jour d'isotrétinoïne (traitement largement prescrit contre l'acné)

À l'issue de 6 mois, le groupe A et le groupe B ont vu leur acné diminuer avec une diminution des symptômes associés. Cependant, les patients du groupe B ont expérimenté des effets indésirables liés au traitement par l'isotrétinoïne tel que des sècheresses cutanées et oculaires, une fatigue, une somnolence, de l'épistaxis, etc.

Les patients du groupe A ont rapporté qu'aucune acné *vulgaris* n'était réapparue, même 7 ans après la fin du traitement.

La réduction des symptômes peut être expliquée grâce aux propriétés anti-inflammatoires du phosphate de magnésium ainsi qu'à son pouvoir de diminution de l'hyperglycémie. De plus, cette réduction peut être expliquée par l'activité bactéricide du POA contre le *Staphylococcus Aureus* et le *Cutibacterium Acnes* [91].

Dans l'étude de Yamamoto Y. et al. [91], du sel de calcium de POA ajouté à un tampon phosphate contenant des bactéries *S. aureus* et *P. acnes* à raison de $5,4 \pm 0,3$ log CFU mL⁻¹ (Colony Forming Unit) a montré une action bactéricide contre ces bactéries en réduisant leur concentration à moins de 1 log CFU mL⁻¹ après seulement 3 heures de contact. Comparé au sel calcique de POA, le sel de calcium de l'acide laurique (C12:0) n'a montré aucun effet dans des conditions identiques mais présentait une action sur *S. aureus* et *P. acnes* après 24 heures alors que le sel calcique d'acide oléique (C18:1) n'a été actif que sur *P. acnes* et seulement après 24 heures.

Les chercheurs en ont conclu que le sel de calcium de POA présente une action bactéricide sélective et la plus forte parmi les quatre sels de calcium d'AG étudiés.

Induction de la satiété

Certains chercheurs estiment que le POA permettrait de générer une satiété. C'est le cas de Yang Z.H. et al. [92], qui ont effectué des recherches sur des souris mâles. En effet, dans cette étude, les chercheurs ont mis en évidence l'effet du POA sur la satiété en allant jusqu'à l'exploration des phénomènes génétiques qui seraient influencés par le POA.

I. Effet de l'acide palmitoléique sur la prise alimentaire

L'administration de POA par gavage oral de souris a supprimé leur consommation de nourriture de manière dose-dépendante. Des doses élevées de POA ont eu des effets plus spectaculaires sur la prise alimentaire, puisque 50 mg/kg de POA n'ont pas affecté la consommation de nourriture au bout d'une heure, alors que des doses de 150 mg/kg et de 500 mg/kg ont significativement diminué la consommation de nourriture par rapport au groupe témoin et par rapport au groupe ayant eu de l'OA.

II. Effet de l'acide palmitoléique sur les hormones de la satiété

Afin d'étudier l'effet du POA sur les taux plasmatiques d'hormones liées à la satiété, les chercheurs ont mesuré les concentrations plasmatiques de la cholécystokinine (CCK), hormone agissant sur le récepteur CCK diminuant ainsi l'appétit. Une heure après l'administration orale de POA (500 mg/kg), les concentrations plasmatiques de CCK étaient significativement plus élevées que chez les témoins. Cette augmentation n'a pas été observée avec 150 mg/kg de POA, ce qui indique un effet dose-dépendant. L'administration d'OA (500 mg/kg) n'a pas affecté les concentrations de CCK.

III. Effet de l'acide palmitoléique sur l'expression des gènes liés à la satiété

Une heure après l'administration orale de POA (500 mg/kg), les niveaux d'ARNm de CCK étaient significativement élevés dans le tissu duodénal par rapport aux témoins. Ces changements n'ont pas été observés avec 150 mg/kg de POA, ce qui indique un effet dose-dépendant. En revanche, l'administration

d'OA (500 mg/kg) n'a pas eu d'effet significatif sur les niveaux d'ARNm de CCK par rapport aux témoins.

Pour finir, les chercheurs en ont conclu que l'administration orale de POA réduit la prise alimentaire de manière dose-dépendante chez les souris mâles testées. Ils suggèrent que l'hormone CCK joue un rôle de médiateur dans la réduction de la prise alimentaire par le POA administré par voie orale et que les récepteurs de la CCK sont au moins partiellement impliqués dans cette réduction. Cette étude suggère que la capacité du POA à éliminer la prise alimentaire, peut être en partie attribuée à l'augmentation constante des niveaux d'hormones de l'appétit dans l'intestin.

Conclusion

Le présent mémoire s'adresse principalement aux professionnels de santé, aux chercheurs en pharmacologie et nutrition, ainsi qu'aux étudiants en pharmacie. Il présente la famille des oméga-7, leurs sources, et met particulièrement en lumière l'acide palmitoléique, encore largement méconnu.

Ce mémoire fournit une compréhension approfondie des effets de l'acide palmitoléique sur divers aspects de la santé, en se concentrant particulièrement sur ses impacts physiologiques et thérapeutiques.

L'acide palmitoléique, un acide gras monoinsaturé appartenant à la famille des oméga-7, a fait l'objet de nombreuses recherches et a démontré des effets bénéfiques potentiels sur plusieurs pathologies. Les études citées dans ce mémoire, permettent de mettre en évidence ses rôles significatifs dans la lutte contre le diabète de type 2, l'obésité, les maladies inflammatoires, le cancer et la préservation de la santé cutanée.

La lutte contre le diabète de type 2 par l'acide palmitoléique passe par l'augmentation de la sensibilité à l'insuline et la réduction de la résistance des tissus périphériques à cette hormone, la diminution de la gluconéogenèse et la préservation des cellules bêta pancréatiques. Ces effets sont cruciaux dans la gestion du diabète de type 2. Par ailleurs, l'acide palmitoléique favorise la satiété en influençant l'hormone CCK et augmente la lipolyse, contribuant ainsi à la gestion du poids et à la lutte contre l'obésité. Il agit également sur la réduction de l'apparition de l'athérosclérose et de l'hypertension artérielle qui implique la réduction de facteurs inflammatoires. D'ailleurs, cette diminution de facteurs inflammatoires permet de protéger également le système digestif. L'acide palmitoléique peut bloquer la transmission du virus Zika au fœtus en réduisant les facteurs apoptotiques du trophoblaste, assurant ainsi un développement du fœtus sans séquelles.

De plus en plus d'entreprises de cosmétologie et de productions de compléments alimentaires s'intéressent à l'acide palmitoléique. Son potentiel à améliorer la santé cutanée et à favoriser la régénération cellulaire en fait un ingrédient prisé pour les produits de soin de la peau. Dans le secteur des compléments alimentaires, les bénéfices de l'acide palmitoléique attirent l'attention pour son rôle potentiel dans la préservation générale de la santé. Cette tendance reflète une reconnaissance croissante de l'importance de l'acide palmitoléique, et stimule des recherches supplémentaires sur ses applications et bénéfices.

Au vu des résultats obtenus, il est indéniable que l'acide palmitoléique joue un rôle crucial dans la prévention et le traitement de diverses pathologies. Cependant, bien que les résultats précliniques soient prometteurs, des études cliniques plus approfondies sont nécessaires pour confirmer ces effets chez l'Homme et déterminer les doses optimales pour un usage thérapeutique sécurisé et efficace.

L'intégration de l'acide palmitoléique dans les stratégies nutritionnelles et pharmacologiques pourrait offrir une approche complémentaire innovante dans la gestion des maladies métaboliques, inflammatoires, et oncologiques.

En conclusion, cette thèse espère inspirer davantage de recherches et d'investigations cliniques sur ce composé potentiellement révolutionnaire de la nutrition.

Bibliographie

- [1] Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, « Les lipides », 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>. Consulté le : 11 février 2024.
- [2] Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2006sa0359Ra.pdf>. Consulté le: 29 juin 2024 .
- [3] M. Johnson et C. Bradford, 'Omega-3, Omega-6 and Omega-9 Fatty Acids: Implications for Cardiovascular and Other Diseases', *Journal of Glycomics & Lipidomics*, 04.04 (2014), doi:10.4172/2153-0637.1000123.
- [4] M. A. Farag et M. Z. Gad, « Omega-9 Fatty Acids: Potential Roles in Inflammation and Cancer Management », *J. Genet. Eng. Biotechnol.*, vol. 20, no 1, p. 48, 2022, doi: 10.1186/s43141-022-00329-0.
- [5] VIDAL, « Oméga-9 - Complément alimentaire ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/omega-9-acide-oleique.html>. consulté le 23 septembre 2023.
- [6] K. D. Mukherjee et I. Kiewitt, « Formation of (n-9) and (n-7) Cis-Monounsaturated Fatty Acids in Seeds of Higher Plants », *Planta*, vol. 149, no 5, p. 461-463, 1980, doi: 10.1007/BF00385748.
- [7] F. Destailats et al., « Letter to the Editor: Vaccenic and Rumenic Acids, A Distinct Feature of Ruminant Fats », *J. Dairy Sci.*, vol. 88, no 2, p. 449, 2005, doi: 10.3168/jds.S0022-0302(05)72705-3.
- [8] L. Hodson, C. M. Skeaff, et B. A. Fielding, « Fatty Acid Composition of Adipose Tissue and Blood in Humans and Its Use as a Biomarker of Dietary Intake », *Prog. Lipid Res.*, vol. 47, no 5, p. 348-380, 2008, doi: 10.1016/j.plipres.2008.03.003.
- [9] W. Hu et al., « A Review of Biological Functions, Health Benefits, and Possible de Novo Biosynthetic Pathway of Palmitoleic Acid in Macadamia Nuts », *J. Funct. Foods*, vol. 62, p. 103520, 2019, doi: 10.1016/j.jff.2019.103520.
- [10] L. L. Pino Ramos et al., « Phenolic, Oxylipin and Fatty Acid Profiles of the Chilean Hazelnut (*Gevuina Avellana*): Antioxidant Activity and Inhibition of pro-Inflammatory and Metabolic Syndrome-Associated Enzymes », *Food Chemistry*, vol. 298, p. 125026, 2019, doi: 10.1016/j.foodchem.2019.125026.
- [11] Public Services and Procurement Canada Government of Canada, « Sea Buckthorn (*Hippophae Rhamnoides* L.): Production and Utilization / [by] Thomas S.C. Li and Thomas H.J. Beveridge, with Contribution by B.D. Oomah, W.R. Schroeder, and E. Small.: NR16-69/2003E - Government of Canada Publications - Canada.Ca », 2002. [En ligne]. Disponible sur: <https://publications.gc.ca/site/eng/9.648784/publication.html>. Consulté le: 29 juin 2024.
- [12] Gerbeaud, « Argousier », 2013. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.gerbeaud.com/jardin/fiches/argousier,1242.html>. Consulté le: 27 août 2024.
- [13] S. Shinde et al., « Omega7 rich compositions and methods of isolating omega 7 fatty acids », États-Unis d'Amérique, Brevet US9.200,236B2, 19 novembre 2012.
- [14] W. Chen et al., « Microalgal Polyunsaturated Fatty Acids: Hotspots and Production Techniques », *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 11, p. 1146881, 2023, doi: 10.3389/fbioe.2023.1146881.
- [15] L. Krienitz et M. Wirth, « The High Content of Polyunsaturated Fatty Acids in *Nannochloropsis Limnetica* (Eustigmatophyceae) and Its Implication for Food Web Interactions, Freshwater Aquaculture and Biotechnology », *Limnologia*, vol. 36, no. 3, p. 204-210, 2006, doi: 10.1016/j.limno.2006.05.002.

- [16] Ataman Kimya, « MINK OIL ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.atamanchemicals.com/mink-oil_u25290/. Consulté le: 16 juillet 2024.
- [17] C. L. Chengguang et al., « Enrichissement de l'acide oléique de palme dans l'huile de fruit d'argousier par distillation moléculaire », Chine, Brevet CN107556156B, 9 novembre 2023.
- [18] N. Everson et A. Rafacho, « Implications of Palmitoleic Acid (Palmitoleate) On Glucose Homeostasis, Insulin Resistance and Diabetes », *Curr. Drug Targets*, vol. 18, no. 6, p. 619-628, 2017, doi: 10.2174/1389450117666151209120345.
- [19] F. Destailats et al., « Letter to the Editor: Vaccenic and Rumenic Acids », *J. Dairy Sci.*, 2005. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.journalofdairyscience.org/action/showPdf?pii=S0022-0302%2805%2972705-3>. Consulté le: 24 septembre 2023.
- [20] P. W. Holloway et S. I. Wakil, « Synthesis of Fatty Acids in Animal Tissues », *J. Biol. Chem.*, vol. 239, no. 8, p. 1964.
- [21] F. Enjalbert et A. Meynadier, « Alimentation des vaches laitières et composition en acides gras du lait », *Bull. Acad. Vét. Fr.*, vol. 169, no. 3, p. 171-175, 2016, doi: 10.4267/2042/61896.
- [22] Wikipedia, « Vaccensäure », 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Vaccens%C3%A4ure&oldid=220881018#cite_note-wob-7. Consulté le: 12 novembre 2023.
- [23] Cerin, « Les effets bénéfiques des acides gras trans naturels ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cerin.org/brevés-scientifiques/les-effets-benefiques-des-acides-gras-trans-naturels/>. Consulté le: 11 novembre 2023.
- [24] K. Hofmann, R. A. Lucas et S. M. Sax, « The Chemical Nature Of The Fatty Acids Of Lactobacillus Arabinosus », *J. Biol. Chem.*, vol. 195, no. 2, p. 473-485, 1952, doi: 10.1016/S0021-9258(18)55754-9.
- [25] T. Fatima, et al., « Fatty Acid Composition of Developing Sea Buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) Berry and the Transcriptome of the Mature Seed », *PLoS ONE*, vol. 7, no. 4, p. e34099, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0034099. [En ligne]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0034099&type=printable>. Consulté le: 16 juillet 2024.
- [26] PlantFADB, « PlantFADB: 18:1-Delta-11c; Asclepic Acid; Cis-Vaccenic Acid; 11-Octadecenoic Acid, (11Z)-; 11-Octadecenoic Acid, (Z)-; 11-Octadecenoic Acid, Cis-; (Z)-11-Octadecenoic Acid; (Z)-Octadec-11-Enoic Acid; 11-Cis-Octadecenoic Acid; 11-Cis-Vaccenic Acid; Asclepic Acid; C18:1; Cis-11-Octadecenoic Acid; Cis-11-Vaccenic Acid; Cis-Vaccenic Acid; Cis-Vaccenic Acid; Cis--Delta-11-Octadecenoic Acid; -Delta-11-Cis-Octadecenoic Acid ». [En ligne]. Disponible sur: https://plantfadb.org/fatty_acids/10077?page=2. Consulté le: 12 novembre 2023.
- [27] T. K. Lim et al. « Paullinia Cupana », in *Edible Medicinal And Non-Medicinal Plants: Volume 6, Fruits*, T. K. Lim, Ed. Springer Netherlands, 2013, p. 80-91, doi: 10.1007/978-94-007-5628-1_14.
- [28] V. Spitzer, « GLC-MS Analysis of the Fatty Acids of the Seed Oil, Triglycerides, and Cyanolipid of Paullinia ELEGANS (Sapindaceae) – a Rich Source of Cis-13-eicosenoic Acid (Paullinic Acid) », *J. High Resolut. Chromatogr.*, vol. 18, no. 7, p. 429-434, 1995. [En ligne]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jhrc.1240180704>. Consulté le: 12 novembre 2023.
- [29] P. Avato et al., « Seed Oil Composition of Paullinia Cupana Var. Sorbilis (Mart.) Ducke », *Lipids*, vol. 38, no. 7, p. 773-780, 2003, doi: 10.1007/s11745-003-1126-5.

- [30] J. K. G. Kramer et al., « Rumenic Acid: A Proposed Common Name for the Major Conjugated Linoleic Acid Isomer Found in Natural Products », *Lipids*, vol. 33, no. 8, p. 835-835, 1998, doi: 10.1007/s11745-998-0279-6.
- [31] J.-M. Chardigny, C. Malpuech-Brugère et J.-L. Sébédio, « CLAs, Nature, Origin and Some Metabolic Aspects », *Oléagineux Corps Gras Lipides*, vol. 12, no. 1, p. 18-21, 2005, doi: 10.1051/ocl.2005.0018.
- [32] Ataman Kimya, « L'acide Palmitique ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.atamanchemicals.com/palmitic-acid_u24761/?lang=FR. Consulté le: 1 février 2024.
- [33] M. A. Bermúdez et al., « Roles of Palmitoleic Acid and Its Positional Isomers, Hypogeic and Sapienic Acids, in Inflammation, Metabolic Diseases and Cancer », *Cells*, vol. 11, no. 14, p. 2146, 2022, doi: 10.3390/cells11142146.
- [34] D. Mauvoisin, *régulation hormonale de la stéaroyl-coa désaturase 1 (scd1) au niveau hépatique et son rôle au niveau du tissu adipeux*, Université du Québec à Montréal, 2011.
- [35] J. Shen et al., « Structure and Mechanism of a Unique Diiron Center in Mammalian Stearoyl-CoA Desaturase », *J. Mol. Biol.*, vol. 432, no. 18, p. 5152-5161, 2020, doi: 10.1016/j.jmb.2020.05.017.
- [36] H. Wang et al., « Crystal Structure of Human Stearoyl-Coenzyme A Desaturase in Complex with Substrate », *Nat. Struct. Mol. Biol.*, vol. 22, no. 7, p. 581-585, 2015, doi: 10.1038/nsmb.3049.
- [37] Y. Bai et al., « X-Ray Structure of a Mammalian Stearoyl-CoA Desaturase », *Nature*, vol. 524, no. 7564, p. 252-256, 2015, doi: 10.1038/nature14549.
- [38] Hôpitaux Universitaires de Genève, « Diabète de type 2 », 2010. [En ligne]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/documents/infos_soignants/diabete_type_2.2010df.pdf. Consulté le: 1 juillet 2024.
- [39] Assurance maladie, « Qu'est-ce que le diabète ? ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete/diabete-comprendre/definition>. Consulté le: 1 juillet 2024.
- [40] A. Gondoin et al., « Contrôle de la signalisation et de l'action de l'insuline par la protéine Grb14 », *Biologie Aujourd'hui*, vol. 208, no. 2, p. 119-136, 2014, doi: 10.1051/jbio/2014013.
- [41] A. Bolsoni-Lopes, W. T. Festuccia et al., « Palmitoleic Acid (n-7) Increases White Adipocytes GLUT4 Content and Glucose Uptake in Association with AMPK Activation », *Lipids Health Dis.*, vol. 13, no. 1, p. 199, 2014, doi: 10.1186/1476-511X-13-199
- [42] N. Stefan et al., « Circulating Palmitoleate Strongly and Independently Predicts Insulin Sensitivity in Humans », *Diabetes Care*, vol. 33, no. 2, p. 405-407, 2010, doi: 10.2337/dc09-0544.
- [43] Z.-H. Yang, H. Miyahara et A. Hatanaka, « Chronic Administration of Palmitoleic Acid Reduces Insulin Resistance and Hepatic Lipid Accumulation in KK-Ay Mice with Genetic Type 2 Diabetes », *Lipids Health Dis.*, vol. 10, p. 120, 2011, doi: 10.1186/1476-511X-10-120.
- [44] K. Maedler et al., « Monounsaturated Fatty Acids Prevent the Deleterious Effects of Palmitate and High Glucose on Human Pancreatic β -Cell Turnover and Function », *Diabetes*, vol. 52, p. 726-733, 2003
- [45] N. G. Morgan et S. Dhayal, « Unsaturated Fatty Acids as Cytoprotective Agents in the Pancreatic β -Cell », *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, vol. 82, no. 4-6, p. 231-236, 2010, doi: 10.1016/j.plefa.2010.02.018
- [46] M. Y. Donath et P. A. Halban, « Decreased Beta-Cell Mass in Diabetes: Significance, Mechanisms and Therapeutic Implications », *Diabetologia*, vol. 47, no. 3, p. 581-589, 2004, doi: 10.1007/s00125-004-1336-4

- [47] M. Roden et G. I. Shulman, « The Integrative Biology of Type 2 Diabetes », *Nature*, vol. 576, no. 7785, p. 51-60, 2019, doi: 10.1038/s41586-019-1797-8.
- [48] X. Guo et al., « The Role of Palmitoleic Acid in Regulating Hepatic Gluconeogenesis through SIRT3 in Obese Mice », *Nutrients*, vol. 14, no. 7, p. 1482, 2022, doi: 10.3390/nu14071482
- [49] M. M. Cruz et al., « Palmitoleic Acid (16:1n7) Increases Oxygen Consumption, Fatty Acid Oxidation and ATP Content in White Adipocytes », *Lipids Health Dis*, vol. 17, p. 55, 2018, doi: 10.1186/s12944-018-071
- [50] H. Cao et al., « Identification of a Lipokine, a Lipid Hormone Linking Adipose Tissue to Systemic Metabolism », *Cell*, vol. 134, no. 6, p. 933-944, 2008, doi: 10.1016/j.cell.2008.07.048.
- [51] M. E. Frigolet et R. Gutiérrez-Aguilar, « The Role of the Novel Lipokine Palmitoleic Acid in Health and Disease123 », *Adv Nutr*, vol. 8, no. 1, p. 173S-181S, 2017, doi: 10.3945/an.115.011130.
- [52] Organisation mondiale de la santé, « Cardiovascular diseases (CVDs) ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Consulté le: 5 juin 2024.
- [53] T. M. Powell-Wiley et al., « Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association », *Circulation*, vol. 143, no. 21, 2021, doi: 10.1161/CIR.0000000000000973.
- [54] D. Mozaffarian et al., « Circulating Palmitoleic Acid and Risk of Metabolic Abnormalities and New-Onset Diabetes », *Am J Clin Nutr*, vol. 92, no. 6, p. 1350-1358, 2010, doi: 10.3945/ajcn.110.003970.
- [55] F. Paillard et al., « Plasma Palmitoleic Acid, a Product of Stearoyl-coA Desaturase Activity, Is an Independent Marker of Triglyceridemia and Abdominal Adiposity », *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, vol. 18, no. 6, p. 436-440, 2008, doi: 10.1016/j.numecd.2007.02.017.
- [56] M. L. Garg, R. J. Blake, et R. B. H. Wills, « Macadamia Nut Consumption Lowers Plasma Total and LDL Cholesterol Levels in Hypercholesterolemic Men », *J Nutr*, vol. 133, no. 4, p. 1060-1063, 2003, doi: 10.1093/jn/133.4.1060.
- [57] C. et al., « Endothelial and Antithrombotic Actions of HDL », *Circulation Research*. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.RES.0000225982.01988.93?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Consulté le: 5 juin 2024.
- [58] D. Luan et al., « Adipose Tissue Palmitoleic Acid Is Inversely Associated with Nonfatal Acute Myocardial Infarction in Costa Rican Adults », *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, vol. 28, no. 10, pp. 973–979, 2018, doi: 10.1016/j.numecd.2018.05.004.
- [59] « Athérosclérose et maladies cardiovasculaires ». Ameli.fr, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/risque-cardiovasculaire/maladies-cardiovasculaires>. consulté le: 10 mars 2024.
- [60] Inserm, « Athérosclérose · Inserm, La science pour la santé ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/atherosclerose/>. consulté le: 2 juillet 2024.
- [61] M. A. Bermúdez et al., « Roles of Palmitoleic Acid and Its Positional Isomers, Hypogeic and Sapienic Acids, in Inflammation, Metabolic Diseases and Cancer », *Cells*, vol. 11, no. 14, p. 2146, 2022, doi: 10.3390/cells11142146.
- [62] C. O. de Souza et al., « Is Palmitoleic Acid a Plausible Nonpharmacological Strategy to Prevent or Control Chronic Metabolic and Inflammatory Disorders? », *Mol Nutr Food Res*, vol. 62, no. 1, p. 1700504, 2018, doi: 10.1002/mnfr.201700504.

- [63] Z.-H. Yang et al., « Dietary Palmitoleic Acid Attenuates Atherosclerosis Progression and Hyperlipidemia in Low-Density Lipoprotein Receptor-Deficient Mice », *Mol Nutr Food Res*, vol. 63, no. 12, p. 1900120, 2019, doi: 10.1002/mnfr.201900120.
- [64] I. Çimen et al., « Prevention of Atherosclerosis by Bioactive Palmitoleate through Suppression of Organelle Stress and Inflammasome Activation », *Sci Transl Med*, vol. 8, no. 358, 2016, doi: 10.1126/scitranslmed.aaf9087.
- [65] J. Tang et al., « Palmitoleic Acid Protects against Hypertension by Inhibiting NF-κB-Mediated Inflammation », *Mol Nutr Food Res*, vol. 65, no. 12, p. 2001025, 2021, doi: 10.1002/mnfr.202001025.
- [66] Y. Chen et al., « Dietary Palmitoleic Acid Reprograms Gut Microbiota and Improves Biological Therapy against Colitis », *Gut Microbes*, vol. 15, no. 1, p. 2211501, 2023, doi: 10.1080/19490976.2023.2211501.
- [67] W. D. Lynch et R. Hsu, « Ulcerative Colitis », in *StatPearls*, StatPearls Publishing, 2024. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459282/>. Consulté le: 5 juin 2024.
- [68] N. Bueno-Hernández, M. S. Sixtos-Alonso et al., « Effect of Cis-Palmitoleic Acid Supplementation on Inflammation and Expression of HNF4γ, HNF4α and IL6 in Patients with Ulcerative Colitis », *Minerva Gastroenterologica E Dietologica*, vol. 63, no. 3, p. 257-263, 2017, doi: 10.23736/S1121-421X.17.02367-4.
- [69] X. Yuan et al., « Identification of an Endogenous Ligand Bound to a Native Orphan Nuclear Receptor », ed. V. Laudet, *PLoS ONE*, vol. 4, no 5, p. e5609, 2009, doi: 10.1371/journal.pone.0005609.
- [70] G. B. Wisely et al., « Hepatocyte Nuclear Factor 4 Is a Transcription Factor That Constitutively Binds Fatty Acids », *Structure*, vol. 10, no 9, p. 1225-1234, 2002, doi: 10.1016/s0969-2126(02)00829-8.
- [71] Assurance maladie, « Stéatose hépatique ou maladie du foie gras non alcoolique ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/steatose-hepatique>. Consulté le: 16 mars 2024.
- [72] K. Yamada et al., « Serum C16:1n7/C16:0 Ratio as a Diagnostic Marker for Non-Alcoholic Steatohepatitis », *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 34, no 10, p. 1829-1835, 2019, doi: 10.1111/jgh.14654.
- [73] Y. Akazawa et al., « Palmitoleate Attenuates Palmitate-Induced Bim and PUMA up-Regulation and Hepatocyte Lipoapoptosis », *Journal of Hepatology*, vol. 52, no 4, p. 586-593, 2010, doi: 10.1016/j.jhep.2010.01.003.
- [74] L. Hodson et F. Karpe, « Is There Something Special about Palmitoleate? », *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, vol. 16, no 2, p. 225, 2013, doi: 10.1097/MCO.0b013e32835d2edf.
- [75] Institut Pasteur de Lille, « Zika : symptômes, traitement et prévention ». [En ligne]. Disponible sur: <https://pasteur-lille.fr/centre-prevention-sante-longevite/vaccins-et-voyages/zika/>. Consulté le: 9 juillet 2024.
- [76] Institut Pasteur, « Zika », 2016. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/zika>. Consulté le: 9 juillet 2024.
- [77] J. Bhatnagar et al., « Zika Virus RNA Replication and Persistence in Brain and Placental Tissue », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 23, no 3, p. 405-414, mars 2017, doi: 10.3201/eid2303.161499.
- [78] M. K. Simoni et al., « Zika Virus Infection of Hofbauer Cells », *American Journal of Reproductive Immunology*, vol. 77, no 2, p. e12613, 2017, doi: 10.1111/aji.12613.
- [79] P. G. Muthuraj et al., « Palmitoleate Protects against Zika Virus-Induced Placental Trophoblast Apoptosis », *Biomedicine*, vol. 9, no 6, p. 643, 2021, doi: 10.3390/biomedicine9060643.
- [80] P. G. Muthuraj et al., « Novel Therapeutic Nutrients Molecules That Protect against Zika Virus Infection with a Special Note on Palmitoleate », *Nutrients*, vol. 15, no 1, p. 124, 2022, doi: 10.3390/nu15010124.

- [81] Assurance maladie, « Cancer : définition, processus de développement et fréquence », [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancers/definition-processus-developpement>. Consulté le: 16 mars 2024.
- [82] N. Koundouros et G. Pouligiannis, « Reprogramming of Fatty Acid Metabolism in Cancer », *British Journal of Cancer*, vol. 122, no 1, p. 4-22, 2020, doi: 10.1038/s41416-019-0650-z.
- [83] N. Scaglia et R. A. Igal, « Stearoyl-CoA Desaturase Is Involved in the Control of Proliferation, Anchorage-Independent Growth, and Survival in Human Transformed Cells », *Journal of Biological Chemistry*, vol. 280, no 27, p. 25339-25349, 2005, doi: 10.1074/jbc.M501159200.
- [84] C. He et al., « Inhibiting Delta-6 Desaturase Activity Suppresses Tumor Growth in Mice », *PLOS ONE*, vol. 7, no 10, p. e47567, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0047567.
- [85] H. Ito et al., « Antitumor Effect of Palmitoleic Acid on Ehrlich Ascites Tumor », *Cancer Letters*, vol. 17, no 2, p. 197-203, 1982, doi: 10.1016/0304-3835(82)90032-5.
- [86] I.-B. Song et al., « Effects of 7-MEGA TM 500 on Oxidative Stress, Inflammation, and Skin Regeneration in H₂O₂-Treated Skin Cells », *Toxicological Research*, vol. 34, no 2, p. 103-110, 2018, doi: 10.5487/TR.2018.34.2.103.
- [87] Y. G. Koh et al., « Efficacy and Safety of Oral Palmitoleic Acid Supplementation for Skin Barrier Improvement: A 12-Week, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study », *Heliyon*, vol. 9, no 6, p. e16711, 2023, doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e16711.
- [88] Kyo-Hyun Park et al., « Alleviation of Ultraviolet B-Induced Photoaging by 7-MEGATM 500 in Hairless Mouse Skin », *Toxicological Research*, 35.4 (2019), pp. 353–59, doi:10.5487/TR.2019.35.4.353.
- [89] E. Weimann et al., « Topical Anti-Inflammatory Activity of Palmitoleic Acid Improves Wound Healing », ed. M. Blumenberg, *PLOS ONE*, vol. 13, no 10, p. e0205338, 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0205338.
- [90] R. De Souza Pereira, « Treatment of Resistant Acne Vulgaris in Adolescents Using Dietary Supplementation with Magnesium, Phosphate and Fatty Acids (Omega 6 and 7): Comparison with 13-Cis-Retinoic Acid », *Journal of Dietary Supplements*, vol. 20, no 5, p. 706-716, 2023, doi: 10.1080/19390211.2022.2100550.
- [91] Y. Yamamoto et al., « Palmitoleic Acid Calcium Salt: A Lubricant and Bactericidal Powder from Natural Lipids », *Journal of Oleo Science*, vol. 64, no 3, p. 283-288, 2015, doi: 10.5650/jos.ess14176.
- [92] Z.-H. Yang, J. Takeo, et M. Katayama, « Oral Administration of Omega-7 Palmitoleic Acid Induces Satiety and the Release of Appetite-Related Hormones in Male Rats », *Appetite*, vol. 65, p. 1-7, 2013, doi: 10.1016/j.appet.2013.01.009.

Les avantages de l'utilisation des oméga 7 sur la santé

Mots clés :

Acides gras, cosmétique, inflammation, santé cardiovasculaire, métabolisme, diabète de type 2

Résumé

Le présent mémoire se propose d'introduire la famille des oméga-7 dont l'acide palmitoléique. L'acide palmitoléique joue un rôle crucial dans la régulation de plusieurs processus biologiques, notamment l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, la protection des cellules bêta pancréatiques, la diminution de la production de glucose par le foie, aidant ainsi à prévenir du diabète de type 2. De plus, l'acide palmitoléique favorise la dégradation des graisses, ce qui peut avoir des effets bénéfiques sur le contrôle du poids et la composition corporelle. Il module également les lipides sanguins et réduit l'inflammation, contribuant ainsi à la santé cardiovasculaire. Il présente des effets prometteurs dans la réduction de la stéatose hépatique et l'amélioration de la fonction digestive. Par ailleurs, des effets bénéfiques sur la peau ont également été décrits. Enfin, ce mémoire cite des études suggérant que l'acide palmitoléique peut inhiber la croissance de certaines tumeurs, bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires.

Summary

This thesis introduces the omega-7 family, including palmitoleic acid. Palmitoleic acid plays a crucial role in regulating a number of biological processes, including improving insulin sensitivity, protecting pancreatic beta cells and reducing glucose production by the liver, thus helping to prevent type 2 diabetes. In addition, palmitoleic acid promotes fat breakdown, which can have beneficial effects on weight control and body composition. It also modulates blood lipids and reduces inflammation, thus contributing to cardiovascular health. It shows promising effects in reducing hepatic steatosis and improving digestive function. Beneficial effects on the skin have also been described. Finally, this brief cites studies suggesting that palmitoleic acid may inhibit the growth of certain tumors, although further research is required.