

## Les lipides marins à activité biologique, intérêt en nutrition et santé

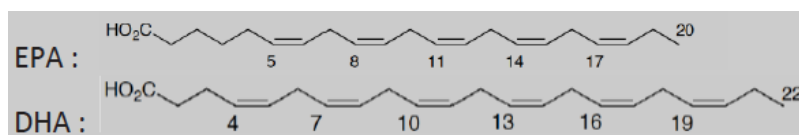
Auteur : Gilles BARNATHAN

Professeur émérite, université de Nantes, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,  
Équipe EA 2160 – Mer, Molécules, Santé

Une précédente fiche scientifique [47] dresse un résumé des principaux lipides d'intérêt, issus des organismes marins, et présente leurs structures et leurs principales sources. Il sera utile de s'y reporter pour la consultation de cette dernière fiche qui est dédiée aux activités biologiques de ces lipides, que ceux-ci concourent au maintien d'une bonne santé, présentent un réel intérêt dans la prévention de certaines pathologies ou encore qu'ils conduisent à la découverte de principes actifs exploitables, voire de médicaments.

### 1. Introduction

Depuis plusieurs décennies, la famille des lipides bioactifs s'est nettement élargie et leurs modes d'action sont mieux connus. C'est ainsi que les lipides ne sont plus du tout considérés comme de simples graisses, des ennemis d'une bonne santé [1,2,3,43,44]. Ce sont les organismes marins (poissons, invertébrés, microalgues planctoniques), qui en constituent la source principale. C'est en particulier le cas des acides gras poly-insaturés (AGPI) à longue chaîne oméga-3 ( $\omega$ 3) – acides eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA) [4,5,6,47].



Bien que ces AGPI puissent être synthétisés chez l'homme à partir d'un précurseur, l'acide  $\alpha$ -linoléique, cette voie de biosynthèse est peu active, et le taux de conversion du précurseur reste très inférieur à 10 %. Ces AGPI doivent donc être apportés par l'alimentation.

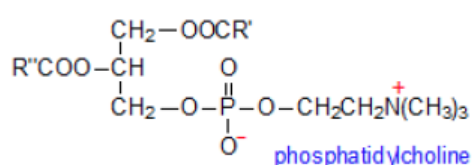
Les lipides, sous la forme de phospholipides (PL), sont des constituants essentiels des membranes cellulaires [2,3,43,44,47] et servent de précurseurs pour les médiateurs et les messagers biochimiques, jouant des rôles de première importance dans la communication intercellulaire et intracellulaire ; de nombreuses molécules dérivées de lipides sont des agonistes (activateurs) de récepteurs membranaires spécifiques, par exemple : prostanoïdes, leucotriènes, isoprostanes [3,43,44]. D'intenses efforts de recherche sont déployés dans ces domaines et les résultats sont présentés dans des mises au point bibliographiques récentes. C'est principalement le cas des AGPI de la série *n*-3 ( $\omega$ 3, oméga-3), en tant que tels ou bien liés (surtout aux PL).

### 2. Activité biologique des phospholipides d'origine marine

Les PL ont un rôle important dans la structure et les fonctions des membranes cellulaires et ils participent à la formation des lipoprotéines qui assurent le transport des lipides vers les tissus via la circulation sanguine. De plus, certains métabolites des PL sont impliqués dans la signalisation cellulaire, c'est-à-dire le système biochimique complexe de communication qui préside aux processus fondamentaux des cellules et en coordonne l'activité. La signalisation lipidique est assurée par des lipides qui se fixent sur une protéine cible (récepteur) : kinases, phosphatases, ce qui va entraîner d'autres processus [2,3,6,10,11]. Comme exemples

de lipides de signalisation cellulaire, on peut citer le facteur d'activation plaquettaire (PAF), l'acide lysophosphatidique ou encore la sphingosine-1-phosphate.

De nombreux travaux ont montré que les PL alimentaires d'origine marine ont un impact positif sur plusieurs maladies : l'insuffisance coronarienne, l'inflammation ou le cancer. Ils ont des effets réels dans l'inhibition des tumeurs et des métastases. Les PL ont de plus la propriété de réduire les effets secondaires de certains médicaments. Ils sont riches en AGPI  $\omega$ 3, principalement EPA et DHA, et la principale classe est la phosphatidylcholine où prédominent ces AG [2,3,6,10,11].

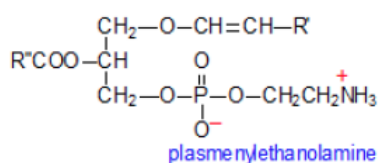


Tous ces effets bénéfiques ont pu être imputés au fait que les PL libèrent très facilement leurs chaînes alkyles grasses poly-insaturées qui sont ensuite incorporées aux membranes des cellules altérées, impliquées dans le développement de certaines maladies, comme les cellules immunitaires ou cancéreuses. Les modifications de structure et de composition des membranes induisent alors, par modification de la fluidité membranaire, des effets sur l'activité des protéines membranaires, en particulier des récepteurs [6,10,11].

La lécithine commerciale est principalement un mélange de PL d'origine végétale, donc dépourvu en AGPI  $\omega$ 3 à longue chaîne. La nature amphiphile des PL vaut à la lécithine ses propriétés de tensio-actif et son emploi comme émulsifiant dans les industries alimentaire et cosmétique. Mais la lécithine d'origine marine, riche en AGPI  $\omega$ 3, riche en phosphatidylcholine, peut trouver des applications nutritionnelles et pharmaceutiques : protection contre le cancer du côlon, traitement du psoriasis [7,8,9,10,11]. Certaines espèces marines invasives ou cultivées, disponibles en grandes quantités (crépidule, huître sauvage), en constituent des sources prometteuses [46].

#### Des phospholipides particuliers : les plasmalogènes

Les plasmalogènes forment une classe particulière de PL formés par un alcool gras lié par une liaison éther vinylique sur la position *sn*-1 du glycérol et le plus souvent enrichi en AGPI sur la position *sn*-2 [44]. Ces deux particularités structurales sont à l'origine des propriétés particulières de ces composés.



Ils peuvent représenter chez l'homme jusqu'à 20 % des PL membranaires. C'est particulièrement le cas des tissus du cœur, et du cerveau (de 30 à 50 % des PL).

Ils sont particulièrement abondants chez les mollusques marins comestibles, en particulier les bivalves [12]. En plus des AGPI, les plasmalogènes marins se distinguent par leur teneur élevée en AG non maloniques (*non-methylene-interrupted*, NMI). Ces deux caractères seraient à l'origine de leur capacité à résister aux changements de l'environnement et à l'oxydation.

Un ensemble croissant de données montre l'implication des plasmalogènes en santé humaine [13,14]. Les

études sur des lignées cellulaires déficientes en plasmalogènes ont montré que ces derniers jouent un rôle d'antioxydants endogènes. Leur proportion décroît avec l'âge dans divers tissus. Ils agissent en antioxydants protecteurs des cellules contre le stress oxydant qui est facteur d'inflammation et de mutagenèse, et cause de cancers. Il est avéré que le taux de plasmalogènes diminue en cas de désordres neurologiques sévères tels que l'ischémie cérébrale ou la maladie d'Alzheimer. Comme antioxydants, ils jouent aussi un rôle protecteur contre les maladies cardiovasculaires. Un apport alimentaire en plasmalogènes marins peut combler les éventuels déficits et favoriser la lutte contre l'oxydation.

### 3. Les acides gras poly-insaturés (AGPI) $\omega$ 3 en nutrition et santé

#### AGPI $\omega$ 3 et maintien d'une bonne santé

Le rôle important joué par les AGPI à longue chaîne  $\omega$ 3, EPA et DHA, en santé et nutrition humaine a fait, et fait toujours, l'objet de très nombreux travaux [3,4,15 à 20,47]. Ils sont portés, comme les AGPI  $\omega$ 6, par les PL membranaires et sont responsables de nombreuses fonctions dans la cellule : structure et fluidité des membranes, signalisation, interactions cellulaires. Ils régulent diverses fonctions comme la pression et la coagulation sanguines, et le fonctionnement du système nerveux. Les AGPI de ces deux familles sont considérés comme essentiels et doivent être apportés par l'alimentation. Les AGPI  $\omega$ 3 ont, par exemple, un caractère primordial pour le développement et le bon fonctionnement du cerveau. Les AGPI  $\gamma$  représentent environ un tiers des acides gras (AG) des PL et appartiennent eux-mêmes pour un tiers à la série  $\omega$ 3.

La consommation d'AGPI  $\omega$ 3 est connue depuis longtemps pour avoir divers effets bénéfiques sur la santé. À l'origine de l'intérêt porté à ces AGPI (dès les années 1970), il y a le constat que la consommation régulière de poissons et d'autres animaux marins réduit le risque de maladie cardiaque, propriété qui a été attribuée au fait qu'ils contiennent ces AG en forte proportion. En outre, le régime traditionnel des Inuits, riche en AGPI  $\omega$ 3 et pauvre en AGPI  $\omega$ 6, est associé à une diminution du risque cardiovasculaire et à une amélioration de la sensibilité à l'insuline, bien qu'il s'agisse pourtant d'un régime très gras.

Les AGPI  $\omega$ 3 sont d'une importance capitale pour de nombreuses fonctions physiologiques. Ils sont présents dans le lait maternel, et le niveau des apports maternels en AGPI  $\omega$ 3 durant la grossesse est déterminant pour l'enfant. Tout particulièrement, un apport suffisant en DHA est très important pour la croissance et le développement du nouveau-né, et une complémentation peut même être recommandée. Le DHA permet en premier lieu de développer les fonctions cognitives de l'enfant et son acuité visuelle (le DHA est d'ailleurs abondant dans le cerveau et la rétine).

Les AGPI  $\omega$ 3 contribuent au bon fonctionnement du système cardiovasculaire : tension artérielle, régulation du taux de triglycérides sanguins, amélioration du taux de HDL (*high density lipoprotein*, HDL ou « bon cholestérol »), transporteur du cholestérol vers le foie où il est éliminé [3,4,15 à 21]. Une complémentation en EPA et DHA a des effets anti-inflammatoires et des effets bénéfiques sur le système cardiovasculaire. Un apport alimentaire insuffisant en EPA et DHA est souvent associé à une augmentation des processus inflammatoires, à un faible développement fœtal, au risque cardiovasculaire et au développement de la maladie d'Alzheimer [15 à 22]. Ces importants constats s'avèrent désormais abondamment documentés, mais la recherche en cours devrait ouvrir de nouvelles perspectives. Les AGPI  $\omega$ 3 peuvent être apportés dans l'alimentation sous forme de triglycérides et de PL.

#### AGPI $\omega$ 3 et prévention et traitement des maladies

Les effets bénéfiques des AGPI  $\omega$ 3 donnent lieu à de nombreux travaux biochimiques et cliniques, et peuvent trouver des applications dans divers domaines de santé tels que maladies inflammatoires chroniques,

maladies cardiovasculaires, cancer, diabète de type 2, arthrite, obésité, dépression et syndromes liés au stress, troubles du cerveau et désordres neurologiques y compris démence, troubles de la croissance et du développement, maladies des yeux. Ces effets sont principalement dus à un changement dans les propriétés des membranes cellulaires et dans la régulation de la transcription des gènes.

#### AGPI $\omega$ 3 et processus inflammatoires, Prévention et traitement des maladies cardiovasculaires

L'inflammation chronique est considérée comme la cause de nombreuses maladies chroniques, en particulier les maladies cardiovasculaires. EPA et DHA exercent des effets anti-inflammatoires, ont un rôle contre le stress oxydant et peuvent améliorer l'activité cellulaire en diminuant l'expression des gènes impliqués dans l'inflammation et dans l'athérogenèse [22]. À partir de la mise en évidence des effets immunomodulateurs des AGPI  $\omega$ 3, d'intenses efforts de recherche ont alors démontré, dans les années 1990, l'utilité de ces AG dans le traitement des maladies liées à l'inflammation : arthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, asthme, colite ulcéreuse, psoriasis, asthme, lupus et fibrose kystique.

L'inflammation est une réponse biologique aux agents pathogènes, induite et entretenue par une cascade biochimique impliquant des médiateurs comme les cytokines, les chimiokines et les eicosanoïdes. Les AGPI de la membrane cellulaire sont libérés par hydrolyse et estérification par action de la phospholipase A<sub>2</sub>, avant d'être métabolisés en eicosanoïdes. Différents types d'eicosanoïdes peuvent être synthétisés en fonction de la nature des AGPI précurseurs liés dans les PL : prostaglandine PGE<sub>2</sub> pro-inflammatoire à partir de l'acide arachidonique  $\omega$ 6, PGE<sub>3</sub> anti-inflammatoire à partir de l'EPA. Les PL marins réduisent les réactions d'inflammation par inhibition de la prostaglandine PGE<sub>2</sub>. Un apport en PL alimentaires peut s'avérer nécessaire pour le traitement des maladies inflammatoires.

En cas d'insuffisance en AGPI  $\omega$ 3, la complémentation peut se faire avec l'huile de krill, très riche en PL porteurs des AGPI  $\omega$ 3 majeurs, et qui a montré son efficacité chez des patients atteints d'arthrite inflammatoire en réduisant de manière conséquente les symptômes arthritiques comme douleur, raideur et gonflement des articulations ou perte de mobilité.

Les principaux types d'action cardioprotectrice de l'EPA et du DHA peuvent se résumer comme suit : réduction des arythmies ventriculaires (amélioration de la fonction contractile cardiaque), effet antithrombotique (empêchant la formation de caillots sanguins et l'infarctus du myocarde), effets hémostatiques (diminution de la viscosité sanguine, de l'agrégation des plaquettes), réduction des triglycérides sanguins et des VLD lipoprotéines ("very low density" – principaux transporteurs des triglycérides), amélioration de la relaxation endothéliale, réduction de la production des cytokines, médiateurs de l'inflammation (interleukines, *tumor necrosis factor* TNF- $\alpha$ ) [3,7,10,15]. Il en résulte un effet inhibiteur de l'inflammation et de l'athérosclérose [22].

#### AGPI $\omega$ 3 comme agents antimicrobiens

Les AGPI ont montré un potentiel thérapeutique contre des bactéries [23]. En particulier, EPA, DHA, mais aussi d'autres AGPI, présentent une forte activité contre des bactéries Gram-positives. Les effets secondaires indésirables et les phénomènes de résistance aux médicaments utilisés pour le traitement de l'acné et de certaines infections superficielles de la peau rendent nécessaire de trouver de nouveaux agents antibactériens. Les AGPI  $\omega$ 3 peuvent être utilisés en association avec les traitements disponibles pour en améliorer l'efficacité [23].

### AGPI $\omega$ 3 comme agents anticancéreux

Ce sont surtout les études prospectives sur une longue durée, voire sur plusieurs années, qui permettent d'associer consommation adéquate des AGPI  $\omega$ 3 et diminution du risque de cancer, par exemple : cancer colorectal, cancer de la prostate, cancer du sein [24,25,45]. On peut observer une augmentation des prescriptions thérapeutiques d'AGPI  $\omega$ 3 destinées à des patients recevant divers traitements, et pour plusieurs types de cancer. De nombreux résultats sont disponibles et montrent qu'une complémentation en EPA + DHA peut être un adjuvant efficace à une chimiothérapie et peut aussi aider à réduire certaines complications secondaires liées au cancer [26,45]. Le traitement du cancer du sein par radiothérapie s'est avéré plus efficace chez les femmes qui consommaient des AGPI, jusqu'à obtenir une nette régression des tumeurs. Les PL d'organismes marins ont montré des effets bénéfiques dans l'inhibition des tumeurs et des métastases.

### AGPI $\omega$ 3, santé mentale et troubles neurologiques

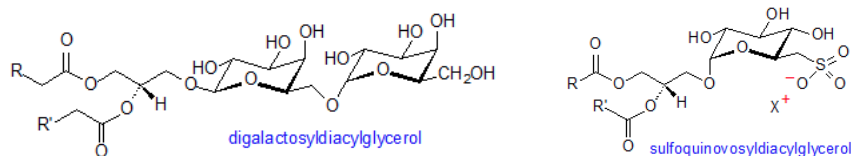
Des carences en AG  $\omega$ 3 ont été associées à une augmentation des risques de troubles mentaux tels la dyslexie, la démence, le trouble bipolaire et la schizophrénie [27,28]. Et les AGPI  $\omega$ 3 auraient la capacité de réduire les risques de développer certaines de ces maladies mentales, et aussi la dépression, l'anxiété et l'hyperactivité avec déficit d'attention chez l'enfant.

- La démence est un désordre mental survenant chez les personnes âgées. Diverses études épidémiologiques à grande échelle ont mis en évidence qu'une consommation adéquate de poisson joue un rôle protecteur contre le déclin cognitif, la démence et la maladie d'Alzheimer. On a pu montrer que des patients souffrant de ces désordres accusent un taux décroissant en DHA dans le plasma.
- Le rôle des AGPI  $\omega$ 3 dans l'étiologie et le traitement de la dépression et d'autres désordres mentaux est bien documenté [29]. Les tissus des patients dépressifs ont un niveau faible en AGPI  $\omega$ 3, ce qui influe directement sur la sévérité des symptômes. La complémentation sous forme EPA + DHA, ou sous forme de phosphatidylsérine enrichie en DHA, peut y remédier.
- AGPI  $\omega$ 3 et maladie d'Alzheimer. Le DHA est présent en proportion importante dans les PL membranaires des neurones et il a un rôle dans le fonctionnement du système nerveux, d'où un possible effet sur la maladie d'Alzheimer. Les patients qui en sont atteints sont en effet déficitaires en DHA. Une complémentation adéquate en DHA va combler ce déficit et peut même améliorer les facultés cognitives de patients encore faiblement affectés. La consommation adéquate des AGPI  $\omega$ 3 réduit les risques de contracter la maladie d'Alzheimer, en plus d'en atténuer les symptômes [29,30]. L'activation de nombreuses cellules inflammatoires dans le cerveau est considérée comme un événement majeur de la maladie d'Alzheimer. Une complémentation en DHA conduit à la réduction de certains facteurs inflammatoires (TNF- $\alpha$  par ex.), susceptibles de provoquer un dysfonctionnement des neurones dans le cerveau.

## **4. Activité biologique des glycolipides d'origine marine**

### Glycolipides des algues et des microalgues

Les macroalgues et les microalgues synthétisent trois grandes familles de glycolipides (GL) membranaires : monogalactosyldiacylglycérols (MGDG), digalactosyldiacylglycérols (DGDG) et sulfoquinovosyldiacylglycérols (SQDG) [1,47]. Ces glycolipides sont présents dans les chloroplastes – les deux premiers étant majoritaires – et jouent un rôle crucial dans la photosynthèse [28].

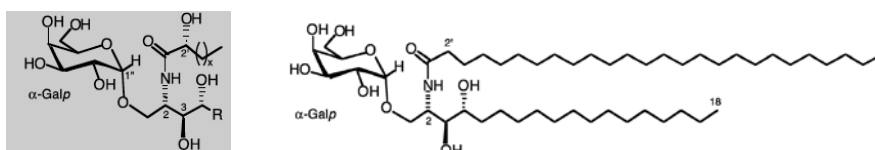


Ces GL sont plutôt abondants chez les microalgues et contiennent des niveaux importants d'AGPI. L'avantage des microalgues c'est qu'elles peuvent être cultivées et produites à grande échelle. D'autre part, la composition en classes de GL, et en AG, dépend des conditions de croissance. Plusieurs GL isolés de macroalgues et de microalgues possèdent des propriétés anti-inflammatoires, antibactériennes, antifongiques, antivirales et antitumorales [31,32]. Par exemple, plusieurs MGDG et DGDG ont une activité antitumorale et antivirale. Certains SQDG inhibent les virus de l'herpès (VHS-1, VHS-2) et de l'immunodéficience humaine VIH-1. Les GL d'algues ont aussi montré un effet antiprolifératif et inhibiteur de la croissance des cellules tumorales (cancers du côlon, du sein, adénocarcinome de la prostate, mélanomes) [31,32].

### Glycolipides des invertébrés marins

C'est dans les années 1990 qu'ont été rapportées des activités biologiques pour les glycosylcéramides (ou glycosphingolipides – GSL), et les alpha-glycosylcéramides ( $\alpha$ -GSL) (partie aglycone en dessous du plan moyen de la partie sucre) se sont révélés les plus prometteurs [1,33].

Les agélasphines, premier exemple d' $\alpha$ -GSL, une structure rarissime dans la nature, ont été isolées d'une éponge marine du genre *Agelas*, par fractionnement guidé par bioessais d'activité antitumorale et immunostimulante. À la suite de divers tests d'activité, les GSL de configuration anomérique alpha ont montré des activités anticancéreuses et immunostimulantes élevées, bien supérieures à celles des  $\beta$ -GSL. Plusieurs GSL ont été préparés par synthèse chimique, ce qui a permis de confirmer l'activité d'inhibition des tumeurs plus importante pour les  $\alpha$ -GSL. L'activité antitumorale est due à l'activation du système immunitaire. L'approche structure-activité, avec diverses variations structurales, a conduit à un composé « optimisé », le KRN 7000 [1,33,34].



Exemple d'alpha-glycosylcéramide d'éponge et structure du KRN 7000 de synthèse.

Le KRN 7000 induit une réponse immunitaire en se liant à une glycoprotéine CD1d (cluster de différenciation 1d induisant l'activation et la prolifération des lymphocytes NKT – *Natural Killer T cells*). Comme antigène stimulant l'activité cytotoxique anticancéreuse des cellules NKT, il est devenu un excellent candidat en clinique comme agent anticancéreux et a été récemment utilisé en essais cliniques de phase I pour le traitement de certains cancers [34].

### **5. Activité biologique d'acides gras atypiques d'origine marine**

Si les AG sont ubiquistes dans la nature, les invertébrés marins et singulièrement les éponges ont montré une étonnante variété de structures [35]. Des travaux ont été entrepris pour évaluer le potentiel de ces AG originaux du point de vue de l'activité biologique et de possibles applications pour combattre les infections fongiques ou bactériennes, et les maladies infectieuses comme le paludisme [36].



Les AG non maloniques (AG en 20:2 et 22:2 – *non-methylene interrupted*, « NMI ») présents chez les mollusques n'ont pas montré jusqu'à présent d'activité biologique d'intérêt pour l'homme, peut-être simplement parce qu'ils sont le plus souvent des composants mineurs et donc difficiles à isoler en quantité suffisante pour être testés [47]. Tel n'est pas le cas de la série des AG insaturés  $\Delta 5,9$  typiques, qui peuvent être abondants dans les éponges marines [47].

### Effets antipaludiques

La recherche en chimiothérapie du paludisme doit être continuellement poursuivie et révisée compte tenu du nombre limité de médicaments disponibles, de leurs effets secondaires et surtout du développement par le parasite eucaryote unicellulaire, *Plasmodium falciparum* (Pf), des phénomènes de résistance à ces molécules.

L'identification à la fin des années 1990 d'un organite dans les cellules du parasite, l'apicoplaste, a ouvert de nouvelles perspectives. En effet, parmi les fonctions biologiques portées par l'apicoplaste, et indispensables pour le développement du parasite, il y a la biosynthèse des AG. Cette biosynthèse s'effectue par un mécanisme complexe, le système multienzymatique de l'acide gras synthase de type II (FASII) qui n'existe pas chez l'homme. Il y a donc là une cible thérapeutique possible : l'inhibition des enzymes de ce système, qui conduirait à la destruction du parasite sans nuire à l'hôte humain [36]. C'est ainsi qu'ont été recherchés des inhibiteurs de l'enzyme Pf-FabI. Un mélange d'AG typiques des éponges marines – avec de 23 à 26 carbones et deux doubles liaisons  $\Delta 5,9$  – s'est avéré bon inhibiteur de cette enzyme et n'a pas montré de cytotoxicité sur des cellules de mammifères. Ces AG marins pourraient donc être utilisés contre le parasite sans dommage pour l'hôte [36].

### Inhibiteurs de la topoisomérase I et effets antitumoraux

La topoisomérase I est l'enzyme impliquée dans les changements topologiques de l'ADN, nécessaires pour des processus cellulaires clés comme la réplication, la transcription et la recombinaison. Les AG  $\Delta 5,9$  marins sont des inhibiteurs de cette enzyme, et cette propriété serait en partie à l'origine de leur cytotoxicité contre plusieurs lignées cellulaires cancéreuses [36].

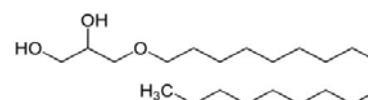
## **6. Alkyl glycérols (éthers de glycérol)**

*a.* Les effets bénéfiques des huiles de foie de requin ont été depuis longtemps reconnus et utilisés empiriquement dans la médecine traditionnelle de certains pays de pêche comme les pays scandinaves ou le Japon. Les alkylglycérols, des lipides où une longue chaîne hydrocarbonée est liée au glycérol par une liaison éther, se trouvent en abondance dans le foie de certains poissons élaémobranches des grandes profondeurs (grenadiers, chimères) et de certains requins [37]. Ils peuvent représenter jusqu'à 25 % des lipides d'une huile de foie de requin. Ils sont généralement en mélanges (avec des variations sur la longueur de chaîne et sur le degré d'insaturation).

Les principaux sont l'alcool chimylique avec une chaîne à 16 carbones (1-*O*-hexadécyl-*sn*-glycérol), batylique (chaîne à 18 carbones) et sélachyque (chaîne à 18 carbones avec une double liaison au milieu) [37,38].



Alcool batylique (1-*O*-octadécylglycérol)



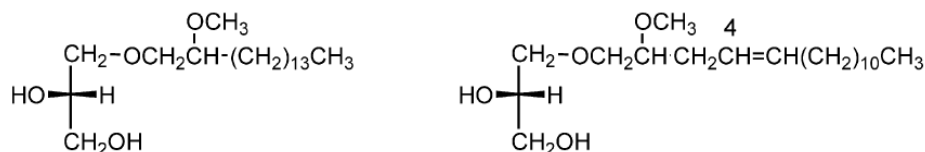
Alcool sélachylique (1-*O*-octadéc-9-énylglycérol)

Il est important de noter qu'ils sont aussi présents chez l'homme en faible quantité dans les organes impliqués dans l'hématopoïèse (processus physiologique de production des cellules sanguines), la moelle osseuse, la rate, le foie, et aussi dans le lait maternel et le colostrum. Associés aux PL, ils participent à la structure et aux fonctions des membranes de certaines cellules (globules blancs, macrophages).

Des concentrations élevées en alkylglycérols ont été observées dans des tumeurs humaines. Certains alkylglycérols stimulent l'hématopoïèse, l'érythropoïèse et les défenses immunitaires, réduisent le développement des métastases et la croissance des tumeurs, peuvent améliorer l'efficacité de la vaccination et diminuer les accidents dus à la radiothérapie.

Les effets anticancéreux sont principalement attribués à leur propriété d'activer les macrophages et d'augmenter la production de cytokines, par exemple la cytokine IL-12 qui accroît le nombre et l'activité cytotoxique des cellules NK (« *natural killer* », tueuses naturelles) et des lymphocytes T (thymus). De plus, il faut noter l'accumulation de groupes *O*-alkyl dans les cellules cancéreuses, due à une activité faible ou absente de l'enzyme *O*-alkyl monooxygénase, qui ne peuvent ainsi pas faire face à une distribution anormale de ces éthers de glycérol lipidiques.

b. Plusieurs 1-*O*-(2-methoxyalkyl)glycérols ont été identifiés dans plusieurs poissons, dans les crevettes et les moules avec surtout des chaînes en C<sub>16</sub> et C<sub>18</sub>. Ils ont une activité antibactérienne à large spectre [36].



Exemples de structure des 1-*O*-(2-methoxyalkyl)glycérols parfois liés à la phosphocholine.

Ils sont présents à faible proportion dans les lipides neutres et les PL du colostrum et du lait humains. Sous forme libre ou liées à une phosphocholine, ces molécules ont une activité antibactérienne (*Staphylococcus*, *Streptococcus*), antiproliférative et antitumorale (mélanome, lymphome, sarcome) [39].

## 7. Phytostérols des algues et propriétés anti-cholestérol

Les phytostérols sont des stérols végétaux de structure et de fonctionnalité similaires à celles du cholestérol [47]. Majoritaire chez les animaux, ce dernier est très minoritaire voire absent chez les végétaux. Ce sont des constituants majeurs de la membrane cellulaire avec des rôles importants dans la régulation de sa fluidité et de sa perméabilité. Les plus importants du point de vue biologique ont une double liaison en C-5/C-6 et un méthyle (CH<sub>3</sub>) ou un éthyle (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>) en C-24. Le terme phytostérols est souvent utilisé pour désigner aussi leurs analogues ayant un noyau stérolique saturé, les phytostanols [40]. Les macroalgues marines rouges, brunes et vertes en contiennent des quantités appréciables. C'est aussi le cas des microalgues, y compris celles qui peuvent être cultivées et par conséquent préparées en grandes quantités [41].

Le cholestérol est absorbé au niveau intestinal de façon importante (entre 20 et 80 %) alors que l'absorption des phytostérols est très limitée. Dans le sang, des taux élevés de cholestérol et de LDL-cholestérol (*low density lipoprotein*) sont des facteurs de risque de développement des maladies cardiovasculaires chez l'homme. Les phytostérols (et plus encore les phytostanols) ont un effet réducteur du cholestérol ; en se fixant sur le transporteur intestinal du cholestérol, ils inhibent son absorption [40,41].

En plus de leurs propriétés anti-cholestérol, les phytostérols possèdent des activités anti-inflammatoires,



anti-athérogénicité, anticancéreuses et anti-oxydantes [41].

Depuis quelques années, l'utilisation de phytostérols comme adjuvants alimentaires est autorisée ; il s'agit surtout du  $\beta$ -sitostérol, du campestérol et du stigmastérol. Mais des réticences se sont fait jour. Ainsi, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a récemment estimé que « les données actuellement disponibles ne permettent pas de considérer, au plan de la santé publique, les aliments enrichis en phytostérols/stanols comme un moyen approprié de prévention des maladies cardiovasculaires » [42].

## Conclusion

Cette synthèse propose un aperçu des activités biologiques avérées ou potentielles des divers types de lipides présents dans les organismes marins (algues, invertébrés, poissons). Il y a des « valeurs sûres » comme par exemple les AGPI  $\omega$ 3 (EPA et DHA) qui déploient des activités dans divers domaines nutritionnel et de santé. Néanmoins, même pour des molécules désormais installées dans la célébrité, on peut s'attendre à des avancées prochaines visant à mieux connaître les mécanismes d'action, voire à découvrir d'autres propriétés. Ce survol a d'autre part souhaité présenter certaines molécules marines atypiques dotées d'activité biologique, mais qu'il est nécessaire de mieux connaître et surtout d'examiner leur potentialité vis-à-vis des maladies humaines. C'est par exemple le cas de plusieurs types de glycolipides, d'alkylglycérols et de plasmalogènes, de divers AG atypiques et des phytostérols. Enfin, le champ immense de la diversité moléculaire lipidique marine pourrait réserver dans l'avenir bien des surprises, et d'autres structures moléculaires d'intérêt biologique et thérapeutique pourraient émerger. Compte tenu des intenses recherches en cours, la nécessité d'une mise à jour de la présente synthèse devrait donc s'imposer dans un avenir rapproché.

## Références

- [1] Kornprobst J.M., 2014. *Encyclopedia of Marine Natural Products*, 2d Ed. Wiley-Blackwell, 3 volumes, 1 854 p.
- [2] Leray C., 2010. *Les Lipides dans le Monde Vivant – Introduction à la Lipidomique*. Lavoisier, Editions Tec & Doc, Paris, 283 p.
- [3] Leray C., 2013. *Les Lipides - Nutrition et Santé*. Lavoisier, Editions Tec & Doc, Paris, 334 p.
- [4] Bergé J.P. & Barnathan G., 2005. Recent advances in fatty acids from lipids of marine organisms: molecular biodiversity, roles as biomarkers, biologically-active compounds and economical aspects. *In : Marine Biotechnology*, Eds Y. Le Gal & R. Ulber, *Advances in Biochemical Engineering and Biotechnology*, Springer, Heidelberg, 96, 49-125.
- [5] *Marine Drugs. Special issue "Marine Lipids"*, 29 articles, 2010-2015. Barnathan G., guest editor.
- [6] Hamed I., Ozogul F., Ozogul Y. & Regenstein J.M., 2015. Marine bioactive compounds and their health benefits: a review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 14, 446-465.
- [7] Burri L., Hoem N., Banni S. & Berge K., 2012. Marine omega-3 phospholipids: metabolism and biological activities. *International Journal of Molecular Sciences*, 13, 15401-15419.
- [8] Küllenberg D., Taylor L.A., Schneider M. & Massing U., 2012. Health effects of dietary phospholipids. *Lipids in Health and Disease*, 11, 3, 16 p.
- [9] Küllenberg de Gaudry D., Taylor L.A., Kluth J., Hübschle T., Fritzsche J., Hildenbrand B., Pletschen L., Schilli K., Hodina A., Griffith L.S., Breul B., Unger C. & Massing U., 2014. Effects of marine phospholipids extract on the lipid levels of metastatic and nonmetastatic prostate cancer patients. Clinical studies. *International Scholarly Research Notices*, 1-12.
- [10] Dupont P., 2006. Traitement du psoriasis par la lécithine marine. *Phytothérapie*, 4, 15-22.



- [11] Dagorn F., Buzin F., Couzinet-Mossion A., Decottignies P., Viau M., Rabesaotra V., Barnathan G. & Wielgosz-Collin G., 2014. Multiple beneficial lipids including lecithin detected in the edible invasive mollusk *Crepidula fornicata* from the French Northeastern Atlantic coast. *Marine Drugs*, 12, 6254-6268.
- [12] Kraffe E., Soudant P. & Marty Y., 2004. Fatty acids of serine, ethanolamine, and choline plasmalogens in some marine bivalves. *Lipids*, 39, 59-66.
- [13] Wallner S. & Schmitz G., 2011. Plasmalogens the neglected regulatory and scavenging lipid species. Review. *Chemistry and Physics of Lipids*, 164, 573-589.
- [14] Braverman N.E. & Moser A.B., 2012. Functions of plasmalogen lipids in health and disease. Review. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1822, 1442-1452.
- [15] Groupe d'experts, 2003. *Acides gras de la famille omega 3 et système cardiovasculaire : intérêt nutritionnel et allégations*, 135 p.  
<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/054000125-acides-gras-de-la-famille-omega-3-et-systeme-cardiovasculaire-interet-nutritionnel>
- [16] Ruxton C.H.S., Reed S.C., Simpson M.J.A. & Millington K.J., 2004. The health benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a review of the evidence. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 17, 449-459.
- [17] Siriwardhana N., Kalupahana N.S. & Moustaid-Moussa N., 2012. Chapter 13. Health benefits of n-3 polyunsaturated fatty acids: eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid. *Advances in Food and Nutrition Research*, 65, 211-222.
- [18] Swanson D., Block R. & Mousa S.A., 2012. Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. Review. *Advances in Nutrition*, 3, 1-7.
- [19] Pottel L., Lycke M., Boterberg T., Foubert I., Pottel H., Duprez F., Goethals L. & Debruyne P.R., 2014. Omega-3 fatty acids: physiology, biological sources and potential applications in supportive cancer care. *Phytochemistry Reviews*, 1, 223-244.
- [20] Guesnet P., Alessandri J.M., Astorg P., Pifferi F. & Laviolle M., 2005. Les rôles physiologiques majeurs exercés par les acides gras poly-insaturés (AGPI). *Oléagineux, Corps gras, Lipides*, 12, 333-343.
- [21] Bonafini S., Antoniazzi F., Maffei C., Minuz P. & Cristiano Fava C., 2015. Beneficial effects of  $\omega$ 3 PUFA in children on cardiovascular risk factors during childhood and adolescence. *Prostaglandins & other Lipid Mediators*, 120, 72-79.
- [22] Calder P.C., 2015. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: effects, mechanisms and clinical relevance. Review. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1851, 469-484.
- [23] Desbois A.P. & Lawlor K.C., 2013. Antibacterial activity of long-chain polyunsaturated fatty acids against *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus*. *Marine Drugs*, 11, 4544-4557.
- [24] Vaughan V.C., Hassing M.-R. & Lewandowski, P.A., 2013. Marine polyunsaturated fatty acids and cancer therapy. *British Journal of Cancer*, 108, 486-492.
- [25] Bougnoux P. & Hajjaji N., 2013. Anti-tumour treatment. Selective sensitization of tumors to chemotherapy by marine-derived lipids: a review. *Cancer Treatment Reviews*, 39, 473-488.
- [26] Morland S.L., Martins K.J.B. & Mazurak V.C., 2016. n-3 Polyunsaturated fatty acid supplementation during cancer chemotherapy. *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism*, 5, 107-117.
- [27] Bourre J.M., 2005. Acides gras  $\omega$ 3 et troubles psychiatriques. *Médecine-Sciences*, 21, 216-221.
- [28] Janssen C.I.F. & Kiliaan A.J., 2014. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from genesis to senescence: the influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration. *Progress in Lipid Research*, 53, 1-17.
- [29] Lei E., Vacy K. & Chin Boon W., 2016. Fatty acids and their therapeutic potential in neurological disorders. Review. *Neurochemistry International*, 95, 75-84.
- [30] Florent-Bechard S., Youssef I., Malaparte-Armand C., Leininger-Muller B., Kriem B., Olivier J.L., Oster T. & Pillot T., 2007. Acide docosahexaénoïque et maladie d'Alzheimer : des raisons d'espérer ? *Oléagineux, Corps gras, Lipides*, 14, 16-24.
- [31] Plouguerné E., da Gama B.A.P., Pereira R.C. & Barreto-Bergter E., 2014. Glycolipids from seaweeds and



- their potential biotechnological applications. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 4, 1-5.
- [32] da Costa E., Silva J., Hoffman Mendonça S., Abreu M.H. & Domingues M.R., 2016. Lipidomic Approaches towards deciphering glycolipids from microalgae as a reservoir of bioactive lipids. Review. *Marine Drugs*, 2016, 14, 101, 1-27.
- [33] Barnathan G., Couzinet-Mossion A. & Wielgosz-Collin G., 2014. Glycolipids from Marine Invertebrates, Chap. 5. In : *Outstanding Marine Molecules: Chemistry, Biology, Analysis*, La Barre S. & Kornprobst J.M. Eds, p. 99-162. Wiley-VCH, Weinheim, Germany.
- [34] Banchet-Cadeddu A., Hénon E., Dauchez M., Renault J.H., Monneaux F. & Haudrechy A., 2011. The stimulating adventure of KRN 7000. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 9, 3080-104.
- [35] Barnathan G., 2009. Non-methylene-interrupted fatty acids from marine invertebrates: occurrence, characterization and biological properties. *Biochimie*, 91, 671-678.
- [36] Carballeira N.M., 2008. New advances in fatty acids as antimalarial, antimycobacterial and antifungal agents. Review. *Progress in Lipid Research*, 47, 50-61.
- [37] Deniau A.L., Mosset P., Pédrone F., Mitre R., Le Bot D. & Legrand A.B., 2010. Multiple beneficial health effects of natural alkylglycerols from shark liver oil. Review. *Marine Drugs*, 8, 2175-2184.
- [38] Iannitti T. & Palmieri B., 2010. An update on the therapeutic role of alkylglycerols. Review. *Marine Drugs*, 8, 2267-2300.
- [39] Carballeira N.M., 2002. New advances in the chemistry of methoxylated lipids. Review. *Progress in Lipid Research*, 41, 437-456.
- [40] Fernandes P. & Cabral J.M.S., 2007. Phytosterols: applications and recovery methods. *Bioresource Technology*, 98, 2335-2350.
- [41] Luo X., Peng Su P. & Zhang W., 2015. Advances in microalgae-derived phytosterols for functional food and pharmaceutical applications. Review. *Marine Drugs*, 13, 4231-4254.
- [42] Fumeron F., Bard J.M., Vergès B., Paillard F. & Lecerf J.M., 2015. Phytostérols : un point sur les recommandations de l'ANSES. *Oléagineux, Corps gras, Lipides*, 22(2), D205, 6 p.

#### Sites Internet

- [43] Groupe d'Étude et de Recherche en Lipidomique (GERLI)  
<http://www.cyberlipid.org/index.htm>
- [44] American Oil Chemists' Society  
<http://www.lipidlibrary.aocs.org>
- [45] Cancéropôle du Grand Ouest – Réseau Valorisation des produits de la mer en cancérologie  
<http://www.canceropole-grandouest.com/index.php/valorisation-des-produits-de-la-mer.html>

#### Fiches de l'Institut océanographique :

- [46] Gilles Barnathan, octobre 2015 : Valorisation d'espèces invasives : la grateloupe (algue rouge), la crépidule (gastéropode).  
<http://www.institut-ocean.org/rubriques.php?lang=fr&article=1444040138&pg=1&categ=1265713871&sscategorie=1324551762>
- [47] Gilles Barnathan, mai 2016. Les organismes marins : un gisement exceptionnel de lipides d'intérêt pour l'homme.  
<http://www.institut-ocean.org/rubriques.php?lang=fr&article=1463496931&pg=1&categ=1265713871&sscategorie=1324551762>