

Coeur, stress et nutrition : régulation par le DHA alimentaire de la perception cardiaque du message adrénérgique

Alain GRYNBERG

Directeur d'une unité mixte de recherches INRA-Université Paris sud 11, sur la prévention nutritionnelle des maladies cardiovasculaires. Professeur de nutrition au département santé de l'Université Senghor (Université internationale francophone, Alexandrie). Membre du conseil d'administration de ILSI-Europe (International life science institute, Bruxelles).

UMR 1154 INRA - Paris XI

« Nutrition lipidique et régulation fonctionnelle du coeur et des vaisseaux »

Faculté de pharmacie - Université Paris-sud

5 rue Jean-Baptiste Clément

92290 Châtenay-Malabry

RESUME

Comme la plupart des mammifères, l'Homme dispose d'une très faible capacité à produire du DHA (acide docosahexaénoïque) à partir de ses précurseurs (AGPI n-3). Cet acide gras, fonctionnellement important, doit donc de façon spécifique, être apporté par l'alimentation. Dans le myocarde, un apport alimentaire de DHA induit des modifications structurales qui affectent les protéines membranaires avec de nombreuses conséquences fonctionnelles qui commencent à être prises en compte en cardiologie.

Conférence du 12 février 2009

La Lettre Scientifique de l'IFN engage la seule responsabilité de son auteur.



Les acides gras polyinsaturés (AGPI) sont tous issus de l'acide oléique, le plus important des AG monoinsaturés, produit par la flore comme par la faune. Un grand nombre de plantes (arachide, maïs, tournesol) possède une activité Δ -12 désaturase qui leur permet de produire l'acide linoléique, le premier AGPI de la famille ω 6 et d'autres plantes possèdent une activité Δ -15 désaturase qui permet à partir de l'acide linoléique de produire l'acide α -linoléique, le premier AGPI de la famille ω 3. Le phytoplancton est une source importante de ces activités et permet à la faune marine de développer des AGPI ω 3 à chaîne longue comme l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahéxaénoïque (DHA), ce que les mammifères ne peuvent faire qu'avec beaucoup plus de difficultés. Au contraire, dans la famille ω 6, la consommation de l'acide linoléique suffit aux mammifères (et en particulier à l'Homme) pour générer une quantité suffisante d'AGPI ω 6 à chaîne longue dont l'acide arachidonique est certainement le plus important au plan fonctionnel. La bioconversion de l'acide α -linoléique en métabolites supérieurs chez l'Homme est très peu efficace puisque l'on évalue la quantité totale formée en DHA à partir de l'acide α -linoléique à moins de 0,05 % (Burdge et Calder, 2005). Elle est un peu meilleure chez la femme que chez l'homme en raison des utilisations différenciées de l'acide α -linoléique, plus β -oxydé chez l'homme, et plus impliqué dans la régulation extrogénique chez la femme. Si l'essentialité des AGPI ω 6 peut se limiter à l'acide linoléique, il n'en va pas de même pour celle des AGPI ω 3, car la demande en chaînes longues ω 3 et plus particulièrement en DHA comme élément fonctionnel dans les structures membranaires (cœur, cerveau, rétine,...) dépasse nos capacités de synthèse. Ce concept rouvre la question de l'essentialité des AGPI ω 3 à chaînes longues (surtout le DHA). Les effets préventifs des AGPI ω 3 sur la pathologie cardiovasculaire sont largement reconnus, même si leurs mécanismes intimes restent l'objet de discussions. Des études expérimentales concourent néanmoins à suggérer que le DHA incorporé dans les membranes cardiaques contribuerait à la régulation de la signalisation neurohumorale.

Les AGPI à chaîne longue sont connus pour influencer la pression artérielle. Forsyth *et al.* (2003) ont étudié des enfants alimentés au cours de la lactation, soit par un lait de substitution, soit par le lait maternel, soit par un lait de substitution supplémenté en AGPI à chaîne longue (de façon à reproduire le lait maternel). A l'âge de 6-7 ans, les enfants des deux derniers groupes avaient une pression artérielle plus basse que ceux du premier groupe. Chez des patients en surpoids, un apport alimentaire en DHA réduit la pression systolique, la pression diastolique et la fréquence cardiaque, ce qui n'est pas le cas avec un apport d'EPA (Mori *et al.*, 1999). Les travaux de Dallongeville *et al.* (2001) réalisés en France et en Irlande montrent que la fréquence cardiaque est significativement moins élevée chez les consommateurs de poissons. Le DHA apporté dans l'alimentation induit une modification importante de composition des membranes cardiaques avec un fort enrichissement en DHA (qui passe de 5 % à 15-20 % des AG membranaires) au détriment quasi exclusif de l'acide arachidonique (qui passe de 25 % à 10 %). Mais l'EPA alimentaire a beaucoup moins d'impact sur les structures membranaires du myocarde car l'EPA s'incorpore très peu dans les phospholipides cardiaques. Il permet une légère augmentation de l'acide docosapentaénoïque (DPA), mais l'acide arachidonique est beaucoup moins affecté.

Des études chez l'animal ont permis d'aller plus loin sur les liens entre EPA, DHA et pression artérielle, en montrant que l'effet des ω 3 dépend de l'étiologie de l'hypertension.

Chez le rat SHR (spontanément hypertendu), modèle essentiellement d'origine adrénergique, le DHA entraîne une diminution significative de la pression artérielle alors que l'EPA n'a pas effet. A l'inverse, dans un modèle d'insulino-résistance (qui associe les effets adrénergiques et le système rénine-angiotensine), l'EPA et le DHA limitent le développement de l'hypertension. Par contre, dans ce même modèle, seul le DHA impacte sur les paramètres cardiaques en diminuant la fréquence spontanée et en prévenant l'augmentation du segment QT de l'électrocardiogramme (le temps de systole ventriculaire) (Rousseau *et al.*, 2003). Le stress psychosocial est un autre modèle intéressant chez le rat, qui induit, pendant la période de stress, une augmentation de la fréquence cardiaque. Cependant, lorsque les animaux reçoivent un supplément de DHA, cette augmentation est prévenue et au contraire, la fréquence diminue, suggérant que le DHA abolit les effets cardiaques de l'augmentation des catécholamines. Pendant la période de repos, on n'observe plus l'augmentation de fréquence mais on continue à observer la diminution chez les animaux recevant du DHA (Rousseau *et al.*, 1998). Ces résultats, observés dans un modèle qui implique une augmentation des catécholamines circulantes, suggèrent une interaction entre le DHA membranaire et la perception cardiaque des catécholamines.

Une autre approche a étudié cette interaction sur des cultures de cardiomyocytes et montré de façon significative que, lorsque les membranes cellulaires contiennent du DHA, elles produisent une réponse chronotrope plus importante lorsqu'elles sont stimulées soit par de l'isoprénol soit par un analogue de l'AMPc (adénosine monophosphate cyclique), ce qui traduit une augmentation de l'efficacité du médiateur AMPc responsable de la libération du calcium depuis le réticulum vers le cytosol (Figure 1). A l'inverse, la production d'AMPc à chaque dose d'isoprenaline (agoniste β -adrénergique) est significativement plus faible dans les cellules chargées en DHA. Le DHA influence aussi les récepteurs β -adrénergiques, sans affecter leur densité à la membrane, mais en diminuant leur affinité pour les catécholamines. Répétée *in vivo* chez le rat, par stimulation répétée à l'isoprénaline, cette approche montre qu'une alimentation supplémentée en DHA induit pendant les 8 mois de l'expérience une diminution notable de la fréquence de base mais aussi, à la même dose d'isoprénaline, une réponse chronotrope plus ample, comme rapporté sur les cellules (Ayalew-Per-vanchon *et al.*, 2007). Chez le porc, l'infusion de DHA avant occlusion d'une coronaire prévient totalement l'augmentation significative de la fréquence cardiaque pendant l'ischémie et maintient la fréquence plus basse que chez les contrôles pendant la reperfusion. Plus récemment, des travaux non encore publiés chez le rat (A. Brochot, communication personnelle) montrent que, comme dans les cellules, la présence de DHA membranaire entraîne une diminution de l'affinité des récepteurs β -adrénergiques cardiaques pour les catécholamines. Mais dans le même temps, on observe une augmentation significative de l'affinité des récepteurs ryanodine, qui pourrait expliquer en termes de mobilisation du calcium les effets chronotropes positifs, plus importants sous DHA malgré une moindre stimulation adrénergique.

De tels effets sur la mobilisation du calcium sont également observés dans un modèle d'hypertrophie ventriculaire gauche, dans lequel, outre la fréquence spontanée, le DHA affecte les transitoires calciques des cardiomyocytes du cœur adulte, résultats restant à confirmer. Par contre, dans ce modèle, le DHA réduit notablement la noradrénaline, l'adrénaline et l'angiotensine II plasmatiques, mais le mécanisme est mal connu. Dans l'hypertrophie, le cœur ne parvient pas à développer sa masse

membranaire autant que sa masse protéique. Il s'ensuit une diminution, en règle générale, de la masse membranaire relative qui affecte principalement la mitochondrie mais aussi toutes les autres fractions membranaires. L'apport alimentaire de DHA pendant le développement de l'hypertrophie permet une augmentation de la masse membranaire, ce qui suggère des effets indirects sur le remodelage cardiaque. Il est connu que la stimulation adrénergique chronique (hyper-catécholaminémie) est associée à des perturbations lipidiques sériques et cardiaques (Vijaya Padma *et al.*, 2006). Dans le sérum, on observe une augmentation des lipides non-phosphorés (acide gras libre et triglycérides) ainsi qu'une augmentation massive de phospholipides. Dans le cœur, on observe également une augmentation des lipides neutres cardiaques mais une chute importante de la masse totale des phospholipides (qui traduit une perte de masse membranaire). Cependant, ces altérations sont normalisées par un apport alimentaire d'huile de poisson.

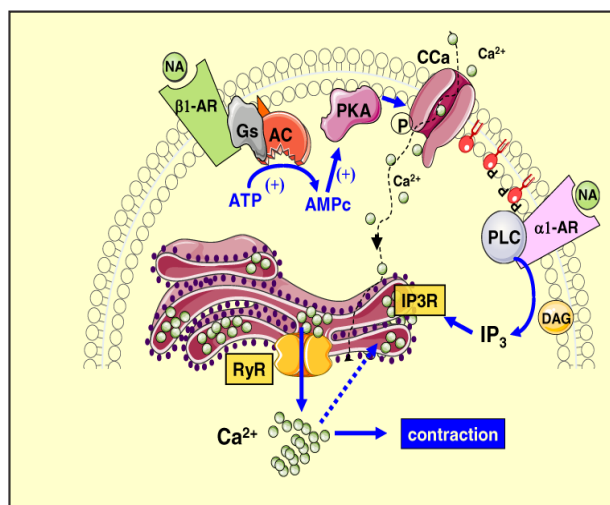


Figure 1 : Schéma de la signalisation β -adrénergique cardiaque. (β 1-AR : récepteur β 1-adrénergique ; PKA : Protéine Kinase A ; CCA : canal calcique ; ATP : adénosine triphosphate ; AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; α 1-AR : récepteur α 1-adrénergique ; IP3 : inositide 3 phosphate ; PLC ; phospholipase C ; RyR : récepteur à la Ryanodine, IP3R : récepteur à IP3).

En conclusion, l'ensemble de ces données expérimentales est repris dans le [tableau 1](#), qui montre que les arguments en faveur d'un contrôle du signal adrénergique cardiaque par le DHA sont nombreux. Le point crucial est que sur les 9 arguments présentés, les 7 premiers sont, chez l'Homme, classiquement associés aux effets des β -bloquants, médicaments antagonistes des récepteurs β -adrénergiques qui constituent le traitement de base de nombreuses pathologies cardiaques. Les 2 derniers n'ont pas été décrits comme des effets connus des β -bloquants. Malgré cette similitude, on ne peut évidemment pas considérer que le DHA est un β -bloquant, car il n'a ni affinité particulière pour les récepteurs β -adrénergiques ni lien direct avec eux. Par contre, on peut considérer que la présence significative de DHA dans les membranes (membrane plasmique et réticulum en particulier) induit des modifications membranaires (fluidité, épaisseur, potentiel de membrane) suffisantes pour moduler l'ensemble de la

fonction adrénergique à travers l'équilibre potentiel entre le système β -adrénergique de la membrane plasmique et le système de récepteurs à ryanodine du réticulum sarcoplasmique.

1	Effet chronotrope négatif (diminution de la FC au repos)
2	Effet inotrope négatif (diminution de la contractilité au repos)
3	Conservation des capacités contractiles sous stimulation
4	Effet dromotrope négatif (diminution de la longueur du QT)
5	Diminution de la pression artérielle
6	Diminution du débit cardiaque
7	Diminution de l'angiotensine II plasmatique
8	Diminution des catécholamines plasmatiques
9	Modification de l'affinité des récepteurs β -AR et ryanodines

Tableau 1 : Arguments en faveur d'un contrôle du signal adrénergique par le DHA.

BIBLIOGRAPHIE

Ayalew-Pervanchon A, Rousseau D, Moreau D, Assayag P, Weill P, Grynberg A. Long-term effect of dietary alpha-linolenic (ALA) or docosahexaenoic acid (DHA) on the incorporation of DHA in membranes and its influence on rat heart in vivo. *Am J Physiol.* 2007 ; 293:H2296-304.

Burdge GC, Calder PC. Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev.* 2005;45:581-97.

Dallongeville J, Yarnell J, Ducimetière P, Arveiler D, Ferrières J, Montaye M, Luc G, Evans A, Bingham A, Hass B, Ruidavets JB, Amouyel P. Fish consumption is associated with lower heart rates. *Circulation.* 2003 19;108:820-5.

Forsyth JS, Willatts P, Agostoni C, Bissenden J, Casaer P, Boehm G. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infant formula and blood pressure in later childhood: follow up of a randomised controlled trial. *Br Med J.* 2003;326:953.

Mori TA, Bao DQ, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Docosahexaenoic acid but not eicosapentaenoic acid lowers ambulatory blood pressure and heart rate in humans. *Hypertension.* 1999 Aug;34(2):253-60.

Rousseau D, Héliers-Toussaint C, Moreau D, Raederstorff D, Grynberg A. Dietary n-3 PUFAs affect the blood pressure rise and cardiac impairments in a hyperinsulinemia rat model in vivo. *Am J Physiol.* 2003;285:H1294-302.

Rousseau D, Moreau D, Raederstorff D, Sergiel JP, Rupp H, Muggli R, Grynberg A. Is a dietary n-3 fatty acid supplement able to influence the cardiac effect of the psychological stress? *Mol Cell Biochem.* 1998;178:353-66.

Vijaya Padma V, Shyamala Devi CS, Ramkumar KM. Effect of fish oil pretreatment on isoproterenol-induced changes in myocardial membrane phospholipids. *Nutrition.* 2006;22:1171-6.



Institut Français pour la Nutrition
71 avenue Victor Hugo
75116 PARIS
Tél. : 01 45 00 92 50
Fax : 01 40 67 17 76
Institut.nutrition@ifn.asso.fr
Président : Jean-Paul Laplace
Secrétaire Générale : Florence Strigler
Chargée de la Communication : Morgane Guirriec
Réalisation PAO : Elisabeth Hamladji