

D^r FRANÇOIS MENDY

Un regard passionné sur les lipides ou matières grasses



edp sciences

Un regard passionné sur les lipides ou matières grasses

DR FRANÇOIS MENDY



17, avenue du Hoggar – P.A. de Courtabœuf
BP 112, 91944 Les Ulis Cedex A

Ouvrage réalisé avec l'aide de V. Duflot, Symbiotik.

Ouvrage publié avec le concours de l'interprofession des huiles et protéines végétales, Terres Univia, et de l'institut technique, Terres Inovia.

Mise en pages : Patrick Leleux PAO

Imprimé en France
ISBN : 978-2-7598-2075-7

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. La loi du 11 mars 1957 n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective », et d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation intégrale, ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (alinéa 1^{er} de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du code pénal.

© EDP Sciences, 2016

SOMMAIRE

Préface	5
Prologue	9
Préambule	13
Chapitre 1 : Existe-t-il un besoin en lipides ?	23
Chapitre 2 : Acides gras saturés : l'heure du renouveau	39
Chapitre 3 : Acides gras mono-insaturés (oléique, palmitoléique et myristoléique) et leurs dérivés.....	73
Chapitre 4 : Acides gras polyinsaturés : les familles linoléique (oméga-6) et alpha-linolénique (oméga-3).....	97
Chapitre 5 : Les acides gras <i>trans</i>	137
Chapitre 6 : Les matières grasses de la vie « <i>The fats of life</i> »	153
Chapitre 7 : Biologie des lipides chez l'Homme.....	179
Chapitre 8 : Du fœtus au jeune enfant : sentir, regarder, comparer, grandir – De la variabilité des adaptations	215
Chapitre 9 : Gourous et boîte noire : 50 ans de dérive médiatique	241
Conclusion	259

PRÉFACE

Écrire un ouvrage sur les lipides et les matières grasses est un immense défi que le docteur François Mendy a relevé avec beaucoup de bonheur. Le titre qu'il a choisi, « Un regard passionné sur les lipides et les matières grasses », traduit l'investissement de longue date de l'auteur dans cette thématique qu'il n'a jamais cessé d'approfondir et de disséquer depuis plus de 50 ans. Son cursus de pédiatre, sa qualification en Endocrinologie, Maladies métaboliques, Diabétologie et Nutrition, ses compétences en biologie fondées très tôt sur un intérêt porté à la Biochimie comparative et sa carrière ultérieure en tant que conseiller scientifique dans l'industrie pharmaceutique sont autant d'atouts qu'il a mis à profit pour développer des programmes de recherche très originaux basés sur ses vastes connaissances dans le domaine de la lipidologie. Ses compétences à la fois cliniques et biologiques associées à une grande finesse d'analyse, à une curiosité scientifique bien marquée et à un esprit critique sans faille le conduisirent à initier et poursuivre une aventure lipidologique pérenne sur des terrains jusque-là peu explorés. Les concepts qu'il développe et exprime dans cet ouvrage, le plus souvent très éloignés des « poncifs » médiatiques habituels, lui valurent de recevoir en octobre 1997 la médaille Chevreul, distinction décernée traditionnellement à des experts reconnus en matière de lipidologie. Dans ces conditions, l'association des deux termes

« regard » et « passion » est tout à fait appropriée pour décrire à la fois l'auteur et son ouvrage.

Le « regard » est très large car l'auteur, avec une maîtrise indiscutable, nous fait parcourir le long itinéraire de l'évolution des concepts en matière de lipides. L'histoire est au rendez-vous dans tous les chapitres de l'ouvrage. Le métabolisme des lipides est décrit en détail. De manière harmonieuse, l'auteur associe les données biochimiques les plus subtiles et les plus complexes à leurs applications en clinique médicale. Au premier coup d'œil, les lecteurs saisiront l'illusion des formules toutes faites. L'exemple le plus typique est fourni par l'opposition manichéenne entre « mauvaises » et « bonnes » graisses souvent utilisée par certains auteurs qui usent et abusent des formules médiatiques et simplistes très en vogue de nos jours. En réalité, chaque acide gras contient « sa parcelle de vérité » biologique comme l'exprime si judicieusement le docteur François Mendy au terme de son ouvrage. En toute occasion, il convient de garder à l'esprit que tous les acides gras suivent des trajets originaux débutant par leur absorption intestinale et se terminant par leur utilisation métabolique et leur incorporation dans les membranes cellulaires. Toutes ces étapes les conduisent nécessairement à des rôles fonctionnels ou métaboliques très spécifiques. Ces données sont décrites de manière exhaustive et précise avec un regard de médecin praticien formé aux sciences fondamentales.

La « passion » de l'auteur, quant à elle, est indiscutable. Nous en avons été les témoins, à l'occasion d'une collaboration scientifique qui a duré plus de dix ans, lorsque dans les années 1980-90 nous avons mené ensemble des études nutritionnelles avec supplémentation en acides gras considérés à l'époque comme mineurs, mais dont le docteur Mendy pensait à juste titre qu'ils pouvaient jouer un rôle important dans la prévention et le développement des maladies cardiovasculaires. Ses arguments scientifiques passionnants et passionnés nous avaient convaincus d'entreprendre et de poursuivre des études qui sans lui n'auraient jamais vu le jour.

S'il faut une conclusion à cette préface, nous dirons sans ambiguïté que nul n'était plus apte que le docteur François Mendy à rédiger un tel ouvrage et assurer la liaison entre des points de vue pas toujours convergents entre cliniciens, épidémiologistes et biochimistes. Le domaine abordé dans cet ouvrage est en vérité complexe, soumis à des évolutions dans les concepts et parfois regrettablement pollué par des effets de mode. Toutes les personnes qui liront cet ouvrage y trouveront la matière nécessaire pour approfondir leurs connaissances et surtout pour profiter de l'expérience de l'auteur qui analyse avec un recul sans pareil toutes les données traversant ou ayant traversé le monde de la lipidologie.

Encore une fois, nous tenons à exprimer au nom de tous les lecteurs à venir un grand merci au docteur François Mendy pour avoir rédigé cet ouvrage – nous pourrions dire d'avoir accompli cette œuvre, fruit d'une longue carrière consacrée à cette thématique passionnante.

Louis Monnier
Professeur Émérite à la Faculté de Médecine de Montpellier

PROLOGUE

« *C'est ici un livre de bonne foi, lecteur...* »

Montaigne, 1580

Parce que les erreurs et confusions laissent malheureusement des traces tenaces, la compréhension des lipides nécessite de se plonger dans l'histoire de leur découverte. L'histoire des matières grasses n'a pas été un long fleuve tranquille et reste, encore aujourd'hui, entachée par un dogme erroné qui a dominé le monde de la recherche pendant plus de 60 ans : celui de W. A. Atwater, élève de J. von Liebig, qui s'installe aux États-Unis en 1902 et crée une école. Sa croyance : « *Les glucides et les lipides, en quantité équivalente sur le plan calorique, sont interchangeables sur le plan métabolique.* » Autrement dit, 100 kilocalories de glucides ou de lipides, peu importe pour l'organisme.

Ce mode de raisonnement s'avère finalement proche de celui d'un zootechnicien : il faut faire gagner aux animaux de la masse musculaire dans un temps le plus court possible, avec comme objectif une mort programmée (l'abattage) dans le délai le plus court. La réflexion est économique avec un objectif évident de rentabilité des exploitations.

Or, en nutrition humaine, l'objectif est bien différent : obtenir la meilleure adaptabilité possible, quelle que soit la situation à laquelle la personne sera exposée, et ce, de la manière la plus durable possible.

Il s'agit de rester en bonne santé et de bien vieillir. Nous sommes dans un tout autre monde.

À compter des années 1905–1910, le dogme d'Atwater se heurtera à une opposition absolue :

- l'interchangeabilité sur le plan métabolique des lipides et glucides est jugée inacceptable ;
- il existe une fraction de lipides non synthétisables par l'organisme que le nourrisson, mais également l'Homme adulte, doit trouver dans son alimentation ;
- le caractère essentiel et indispensable de l'acide linoléique sera découvert en 1930 puis confirmé entre 1965 et 1970 ; celui de l'acide alpha-linolénique sera soupçonné à la même période mais confirmé en 1980 seulement.

Bien que le dogme de W. A. Atwater ait été sérieusement contesté à partir des années 1960, il a quand même laissé des traces qui perdurent toujours un siècle plus tard dans les polémiques anti-lait, anti-viande ou encore le « souhait » de vivre d'un mélange de protéines végétales et de glucides végétaux additionné de quelques vitamines.

À l'opposé de ce courant théoricien et dogmatique d'Atwater, basé sur le modèle animal, se développait, bien plus discrètement, un courant pragmatique : celui de l'alimentation artificielle du nourrisson, qui n'a eu de cesse de s'attacher à se rapprocher toujours plus près de l'alimentation au sein, considérée comme l'idéal, l'étalon-or. Le progrès humain est immense : il faut se rappeler qu'auparavant, quand une mère était incapable de nourrir son enfant et qu'aucune nourrice n'était disponible, la mort était inéluctable. La recherche d'une alternative fut longue. Dès 1750, W. Cadognan avait permis de comprendre qu'un allaitement artificiel à base de lait était la seule solution. Mais comment le donner ? En 1856, apparaissaient les premières tétines en caoutchouc. Avec l'industrialisation de la pasteurisation du lait en 1882, le courant pragmatique peut se concrétiser et les premiers laits industriels apparaissent. Comme l'indiquait non sans humour le P^r Charles Porcher, vétérinaire reconnu de Lyon en 1912,

« le lait sec est la vache dans le placard ». La première consultation dédiée aux nourrissons est créée par le P^r Budin en 1892 ; le premier dispensaire « Goutte de Lait » est créé en 1892 par le D^r Gaston Variot, pionnier de la puériculture et collaborateur de Louis Pasteur. Pendant 60 ans, des générations de pédiatres vont poursuivre une amélioration pas à pas, par tâtonnements, centrée sur des connaissances de plus en plus précises du lait maternel. Les résultats sont sans appel : la mortalité chute de 178 décès pour 1 000 naissances entre 1861 et 1870, à 89 entre 1926 et 1930, alors qu'aucune thérapeutique majeure n'est apparue !

En 1960, le modèle d'alimentation artificielle dominant est devenu le lait demi-écrémé sucré. Lentement, le problème des vitamines liposolubles, hydrosolubles a été résolu...

En 1965, inspirée de l'alimentation artificielle du nourrisson, la nutrition entérale à débit continu par sonde est introduite en réanimation ; la nutrition parentérale protido-lipido-glucidique remplace la nutrition protido-glucidique.

Pas à pas, le dogme d'Atwater a été invalidé. Un nouveau champ d'investigation s'ouvre, celui de la découverte du prodigieux système de compensations temporaires dont dispose l'organisme humain pour suppléer temporairement aux carences, pour gagner du temps : mécanismes de suppléance endogène, rétroconversion, redistribution systématique...

Pour appréhender tout cela, une revue d'ensemble, centrée exclusivement sur la nutrition humaine, s'avère indispensable. Il devient possible ainsi d'analyser par exemple les mécanismes de lipogenèse *de novo* récemment décrits, mécanismes de survie qui s'avèrent également responsables des taux élevés de mort subite que l'on a pu mettre en évidence chez les personnes du troisième âge en cas de régimes déséquilibrés, pauvres en lipides.

PRÉAMBULE

QUELQUES RAPPELS SUR LES LIPIDES

Matière grasse des êtres vivants, les lipides alimentaires peuvent être visibles – par exemple l’huile végétale, le beurre, etc. – ou invisibles dans des aliments aussi variés que le chocolat, la viande ou encore le fromage. Mais tous ces lipides présents dans notre assiette ont deux points communs : ils sont composés à plus de 95 % de triglycérides, une forme chimique associant trois acides gras ; et chaque gramme de lipide apporte 9 kcal. D’ailleurs, côté calories, les lipides participent pour un tiers aux quelque 2500 kcal quotidiennes dont un homme adulte a besoin, ce qui représente une ration journalière de l’ordre de 100 g de lipides.

À propos des acides gras

Les acides gras sont les lipides les plus simples. Ils sont constitués de carbone, d’hydrogène et d’oxygène formant une chaîne carbonée plus ou moins longue (le plus souvent entre 12 et 22 carbones) avec un groupement carboxyle à une extrémité et un groupement méthyle à l’autre.

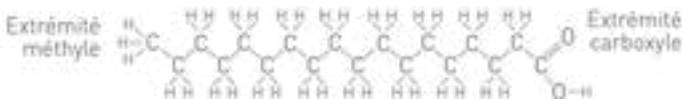


Figure 1 | Une extrémité méthyle + une chaîne carbonée + une extrémité carboxyle = un acide gras.

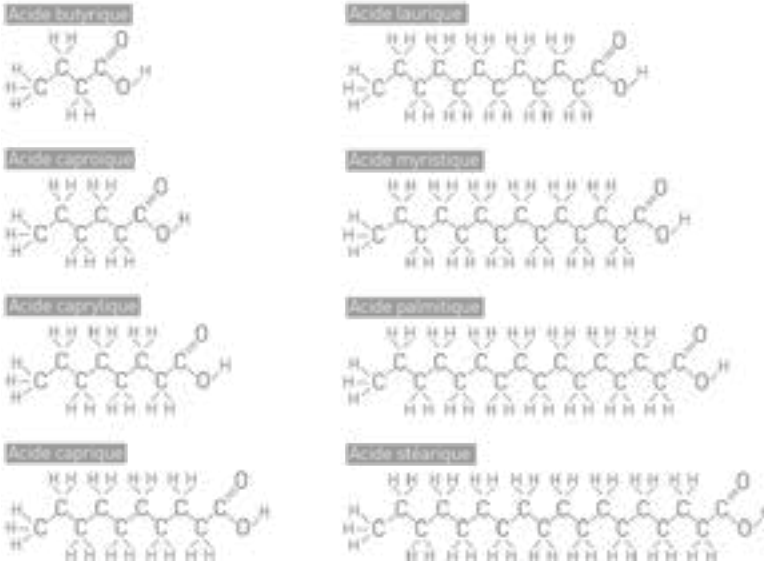


Figure 2 | Quelques exemples d'acides gras saturés.

La chaîne carbonée peut porter, ou non, des insaturations (ou doubles liaisons). La conséquence est évidente : l'insaturation rend la chaîne carbonée moins souple, et donc moins facile à bien « ranger », car il est plus facile de serrer des molécules souples que des molécules rigides par endroit. Or, pour être solide, un corps gras doit avoir des molécules bien serrées, bien imbriquées. Voilà pourquoi les acides gras insaturés (avec des doubles liaisons ou insaturation) donnent des corps gras liquides (les huiles) et les acides gras sans insaturation (appelés acides gras saturés) donnent des corps gras solides (le beurre par exemple) à température ambiante.

Enfin, non seulement l'insaturation augmente « l'encombrement » de la chaîne carbonée, mais elle expose également les sites les plus sensibles à des attaques, par exemple oxydatives.

Acides gras insaturés en *cis* ou *trans*

Un acide gras insaturé est un acide gras qui comporte une ou plusieurs doubles liaisons carbone-carbone. Cette double liaison peut revêtir deux configurations :

- soit une configuration dite *trans*, qui signifie que les atomes de carbone adjacents à la double liaison sont situés de part et d'autre de cette dernière. Dans une telle configuration, la chaîne hydrocarbonée prend une configuration rectiligne très semblable à celle de l'acide gras saturé correspondant. Une telle configuration peut apparaître suite à une hydrogénation partielle, par exemple en agroalimentaire (fabrication de margarine par hydrogénation d'huile pour les solidifier et réduire le rancissement).
- soit une configuration dite *cis* qui signifie que les atomes de carbone adjacents à la double liaison sont situés du même côté de cette dernière. Conséquence directe de cette configuration : la création d'une courbure de la chaîne hydrocarbonée de l'acide gras.

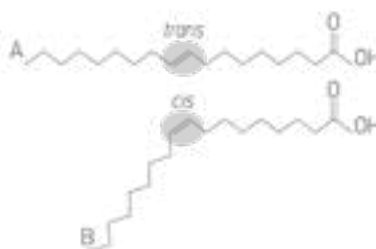


Figure 3 | Les isomères *cis* et *trans* d'un même acide gras mono-insaturé, le C18:1 : la configuration *trans* = acide élaïdique et la configuration *cis* = acide oléique.

Saturés, mono-insaturés et poly-insaturés

On distingue trois familles d'acides gras selon le nombre de doubles liaisons (ou insaturations) qu'ils renferment :

- les acides gras saturés (aucune insaturation ou double liaison), de formule $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, n allant de 2 à 20 rarement plus. Par exemple, l'acide palmitique est un acide gras saturé à 16 carbones.

- les acides gras mono-insaturés qui présentent une double liaison au niveau de la chaîne carbonée. Par exemple, l'acide palmitoléique comporte 16 atomes de carbones et une insaturation située au niveau du 7^e carbone (à partir du groupement méthyle CH₃).



Figure 4 | Acide palmitique (en haut, acide gras saturé) et acide palmitoléique (en bas, une insaturation).

- les acides gras poly-insaturés qui présentent plusieurs doubles liaisons au niveau de la chaîne carbonée.



Figure 5 | Acide α -linoléique.

Les doubles liaisons éventuellement présentes le long de la chaîne carbonée sont systématiquement distantes de trois atomes de carbone.

La nomenclature

Pour les physiologistes, les acides gras sont souvent désignés de manière abrégée en indiquant :

- le nombre d'atomes de carbone de l'acide gras ;
- le nombre de doubles liaisons portées par la chaîne carbonée
- et, le cas échéant, la position de la première insaturation déterminée à partir du groupement méthyle.

Cette classification des physiologistes a permis le regroupement en familles oméga-3, oméga-6, oméga-9, ou, de façon plus correcte, n-3, n-6, n-9.

Acide palmitique	Acide palmitoléique	Acide Linoléique
Nombre d'insaturations ↓ C16:0 ↑ Nombre de carbones	Nombre d'insaturations ↓ C16:1 n-7 ↑ ↑ Nombre de carbones Position de l'insaturation à compter de l'extrémité méthyle	Nombre d'insaturations ↓ C18:2 n-6 ↑ ↑ Nombre de carbones Position de la première insaturation à compter de l'extrémité méthyle

Pour les chimistes (IUPAC, Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée), la règle diffère un peu. La position de l'insaturation est déterminée à partir de l'extrémité carboxyle, et la position de chaque insaturation est précisée.

Acide palmitique	Acide palmitoléique	Acide Linoléique
Nombre d'insaturations ↓ C16:0 ↑ Nombre de carbones	Nombre d'insaturations ↓ C16:1 Δ9 ↑ ↑ Nombre de carbones Position de l'insaturation à compter de l'extrémité carboxyle	Nombre d'insaturations ↓ C18:2 Δ9,12 ↑ ↑ Nombre de carbones Position des insaturations à compter de l'extrémité carboxyle

En matière de biologie humaine, il est indispensable de servir de se servir des deux classifications. Il est ainsi possible de prendre en compte l'extrémité carboxyle et les doubles liaisons, autres sites de réactions majeures.

La classification des chimistes est essentielle. Elle démarre toujours par le site réactif (l'extrémité carboxyle), dite en Delta 1, responsable des principales réactions chimiques, et se termine par le site le moins réactif (le groupement méthyle). Ce site crée une auréole rendant toute réaction de désaturation impossible à partir du carbone Delta 12, ou n-6 (oméga-6), puis logiquement du Delta 15, ou n-3 (oméga-3), chez les mammifères. C'est pour cette raison que les acides gras en Delta 12 et Delta 15 non synthétisables chez l'homme, et jouant un rôle essentiel (acides linoléique, alphalinoléique), donc indispensables, doivent être amenés par l'alimentation végétale.

Du fait de cette auréole, ce n'est qu'à partir du carbone en Delta 9 de la chaîne de l'acide stéarique en C18, qu'une désaturation en Delta 9, n-9, peut être réalisée chez l'homme, mais aussi à partir du carbone Delta 9, **mais n-7, de l'acide palmitique** en C16. Le carbone Delta 9, n-7, représente ainsi la limite extrême des possibilités de désaturation vers l'extrémité méthyle terminale de cette chaîne carbonée chez l'homme. Cette double liaison en n-7, Delta 9 n'est donc pas plus indispensable, car synthétisable, que la double liaison n-9, Delta 9, mais elles jouent également toutes deux un rôle essentiel.

Entre cette double liaison Delta 9, puis Delta 6, pour les acides gras à 16 et 18 atomes de carbone, et les carbones Delta 5, Delta 4 des chaînes en C20 et C22, les mammifères supérieurs peuvent introduire d'autres insaturations.

Dans un premier temps, on a cru que seules les doubles liaisons en Delta 4, 5 et 9 pouvaient être modifiées chez les acides gras en C16, C18, C20, C22. Dans un deuxième temps, on s'est rendu compte que même sur les acides gras en C18, les doubles liaisons en n-3 et n-6, du fait de leur courbure, devenaient accessibles à une attaque oxydative, car elles n'étaient plus suffisamment protégées par l'auréole du méthyle terminale.

Nom d'usage	Formule semi-développée	Nombre de carbones et d'insaturations	Position des insaturations pour les physiologistes	Position des insaturations pour les chimistes
Acide myristoléique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2)_3-\text{CH}=\text{CH}(-\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$	C14:1	<i>n</i> -5	<i>cis</i> - Δ^9
Acide palmitoléique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2)_5-\text{CH}=\text{CH}(-\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$	C16:1	<i>n</i> -7	<i>cis</i> - Δ^9
Acide oléique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}(-\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$	C18:1	<i>n</i> -9	<i>cis</i> - Δ^9
Acide élaïdique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}(-\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$	C18:1	<i>n</i> -9	<i>trans</i> - Δ^9
Acide trans-vaccé- nique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2)_5-\text{CH}=\text{CH}(-\text{CH}_2)_9-\text{COOH}$	C18:1	<i>n</i> -7	<i>trans</i> - Δ^{11}
Acide linoléique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2)_3(-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH})_2(-\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$	C18:2	<i>n</i> -6	tout- <i>cis</i> - $\Delta^{9,12}$
Acide linolélaïdique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2)_3(-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH})_2(-\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$	C18:2	<i>n</i> -6	tout- <i>trans</i> - $\Delta^{9,12}$
Acide α -linoléique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH})_3(-\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$	C18:3	<i>n</i> -3	tout- <i>cis</i> - $\Delta^{9,12,15}$
Acide γ -linoléique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2)_3(-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH})_3(-\text{CH}_2)_4-\text{COOH}$	C18:3	<i>n</i> -6	tout- <i>cis</i> - $\Delta^{6,9,12}$
Acide dihomogamma- linoléique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2)_3(-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH})_3(-\text{CH}_2)_6-\text{COOH}$	C20:3	<i>n</i> -6	tout- <i>cis</i> - $\Delta^{8,11,14}$
Acide arachidonique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2)_3(-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH})_4(-\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$	C20:4	<i>n</i> -6	tout- <i>cis</i> - $\Delta^{5,8,11,14}$
Acide eicosapentaé- noïque (EPA)	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH})_5(-\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$	C20:5	<i>n</i> -3	tout- <i>cis</i> - $\Delta^{5,8,11,14,17}$
Acide clupanodonique	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH})_5(-\text{CH}_2)_5-\text{COOH}$	C22:5	<i>n</i> -3	tout- <i>cis</i> - $\Delta^{7,10,13,16,19}$
Acide docosahexaé- noïque (DHA)	$\text{CH}_3(-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH})_6(-\text{CH}_2)_2-\text{COOH}$	C22:6	<i>n</i> -3	tout- <i>cis</i> - $\Delta^{4,7,10,13,16,19}$

LES ACIDES GRAS DANS NOTRE ALIMENTATION

Nos aliments sont majoritairement composés de triglycérides, une forme chimique associant trois acides gras accrochés à une molécule de glycérol. Chaque aliment se distingue par une combinaison d'acides gras saturés, mono-insaturés et poly-insaturés. Ainsi, dans les huiles végétales, les acides gras insaturés (mono- et poly-insaturés) sont généralement prédominants, ce qui explique, nous l'avons vu, qu'elles soient liquides à température ambiante. En revanche, dans les graisses animales telles que le beurre et le saindoux, les acides gras saturés prédominent d'où leur état solide à température ambiante. Mais pour confirmer cette règle, il existe bien entendu des exceptions : certaines huiles végétales, telles que l'huile de palme et l'huile de noix de coco, possèdent un taux relativement élevé d'acides gras saturés bien qu'elles soient d'origine végétale... ce qui explique qu'elles soient moins fluides, plus proches de l'état de solidité à température ambiante.

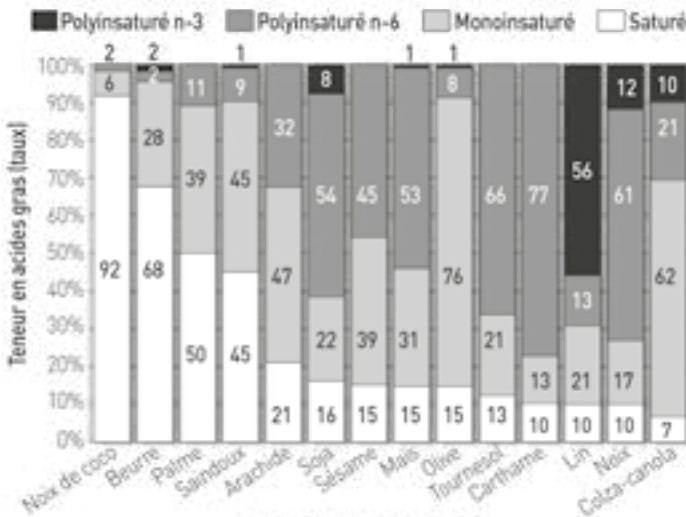
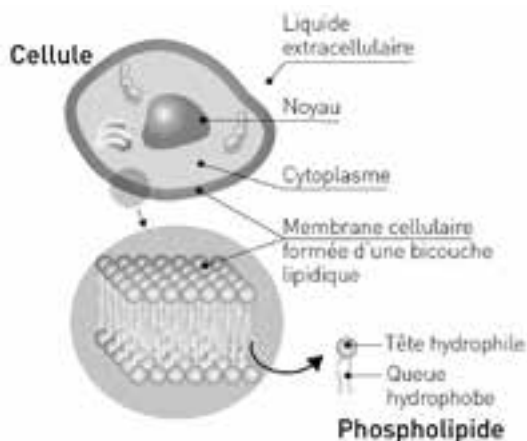


Figure 6 | Huiles et graisses culinaires, source : EUFIC.

LIPIDES ET MEMBRANES

Une bicouche lipidique

La membrane cellulaire forme une barrière continue autour de la cellule, assurant son homéostasie, en régulant la diffusion des ions et des molécules à travers elle. Les lipides y jouent un rôle primordial puisque cette membrane est constituée majoritairement d'une double couche de lipides, notamment des phospholipides. Les têtes polaires de ces molécules amphiphiles sont tournées vers l'extérieur de la membrane, tandis que les queues de chacune des deux couches de phospholipides pointent vers le milieu de cette double couche, formant au coeur de la membrane de la cellule un milieu presque totalement anhydre. De la composition lipidique de ces membranes dépendent de nombreuses propriétés (résistance, imperméabilité, fluidité, etc.).



Enfin, à l'intérieur même des cellules, les acides gras participent également aux membranes intracellulaires qui délimitent les organites intra-cellulaire (membranes du réticulum endoplasmique, de l'appareil de Golgi, etc.), fluctuantes, qui délimitent et protègent les zones réactionnelles. Un immense champ mis en lumière par la microscopie électronique.

Les lipides conditionnent les propriétés de la membrane

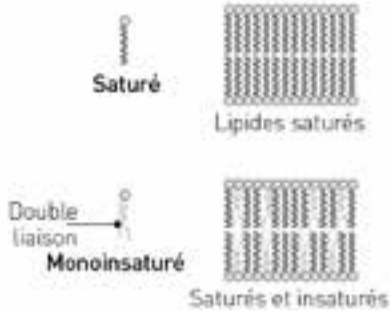


Figure 7 | Lipides.

Lorsque davantage de phospholipides à acides gras mono-insaturés (en gris) sont présents dans la membrane, l'imbrication des phospholipides est moins régulière et dense, accroissant la fluidité de la membrane, abaissant son point de fusion et augmentant sa perméabilité aux ions et aux molécules de petite taille.

1

Existe-t-il un besoin en lipides ?

- › *Peut-on vivre sans manger la moindre matière grasse ?*
- › *Qu'est-ce que la vitamine F ?*
- › *Existe-t-il des acides gras indispensables que notre organisme ne sait pas fabriquer ?*
- › *Comment a-t-on montré que certains acides gras étaient indispensables ?*
- › *Qu'est-ce que la biodisponibilité d'un acide gras ?*
- › *Pourquoi entend-on dire que l'huile de colza apporte un « meilleur » acide alpha-linolénique que l'huile de soja ?*

« Pour innover, il faut se souvenir. »

Régis Debray

La question de l'existence d'un besoin en lipides et en matières grasses fut l'objet d'une immense controverse de 1843 à la fin du XIX^e siècle. Pour l'école française, et essentiellement le chimiste et pharmacien Jean-Baptiste Dumas (1800–1884) et le chimiste, botaniste

et agronome français Jean-Baptiste Boussingault (1801–1887), les herbivores trouvaient assez de matières grasses dans leur alimentation pour subvenir à la constitution de leurs graisses corporelles et à la production de lait.

Pour l'école allemande, et notamment le chimiste Justus von Liebig (1803–1873) et ses élèves, les herbivores produisent plus de matières grasses au niveau de leur corps et au cours de la production de lait qu'ils n'en trouvent dans leur alimentation. La preuve selon eux que les lipides sont tous synthétisables par l'organisme. À la fin du XIX^e siècle, la position de Justus von Liebig et de ses élèves devint totalement dominante, résumée dans une phrase célèbre : « *Les graisses et les carbohydrates, en quantités équivalentes sur le plan calorique, sont interchangeables sur le plan métabolique.* » Une délirante conclusion devait « logiquement » en découler : les matières grasses ne sont pas obligatoirement nécessaires dans un régime (puisque les lipides sont soi-disant « interchangeables » avec les glucides).

Ce dogme « fou » va pourtant dominer la recherche nutritionnelle jusqu'en 1929, la réanimation médico-chirurgicale jusqu'en 1960 et la médecine gériatrique jusqu'à nos jours. Tant et si bien que les lipides peinent à s'imposer comme nécessaires : l'alimentation lipidique par voie intraveineuse, l'alimentation entérale (*via* une sonde qui amène les nutriments directement dans l'estomac) enrichie en lipides, rationalisée à partir de 1965, ont eu ainsi beaucoup de mal à s'implanter. Parce qu'il s'oppose à ce dogme pourtant erroné d'une interchangeabilité glucide-lipide, calorie pour calorie, le caractère pathogénique de la synthèse de lipides à partir d'autres macronutriments (ou lipogenèse *de novo*) ne sera réellement prise en compte qu'à partir de 2010–2013, confirmant la nécessité de la présence d'un certain niveau de matières grasses dans l'alimentation.

On n'ose réfléchir aux conséquences néfastes dont ce « dogme » a dû être responsable pendant ces 150 ans !

LA DÉCOUVERTE DE L'ACIDE LINOLÉIQUE ET DE SA FAMILLE : QUAND LES DOGMES ONT LA PEAU DURE...

Quand le dogme s'impose

Le début de la longue histoire de l'acide linoléique se situe en Alsace, à Strasbourg, entre 1905 et 1914, à une époque où cette région était allemande. Une observation pédiatrique, qui fut l'objet d'une thèse en 1905 sur des troubles dermatologiques apparaissant chez un nourrisson eczémateux soumis à un régime dépourvu de matières grasses, attira en 1909 l'attention d'un biochimiste du laboratoire de Hofmeister : W. Stepp. Ce jeune chercheur commença à étudier les conséquences d'un régime dépourvu de lipides, « *Lipoid free diet* », obtenu par l'extraction à l'éther-alcool de toute trace de matière grasse. Il put reproduire, chez le rat, certaines des anomalies décrites dans la thèse sur le nourrisson eczémateux.

Mais un tel travail revenait à se dresser contre le « dogme » de Justus von Liebig. Un dogme que venait de confirmer le chimiste Wilbur Olin Atwater (1844–1907), formé par l'école allemande et récemment installé aux États-Unis. Selon lui, dans un régime alimentaire, seules comptent les protéines (grammes d'azote \times 6,25) et les calories : « *Body fat may be formed from food fat or from carbohydrate. And doubtless from protein also. As furnishers of energy the different nutrients may replace each other in approximately the followings ratios: Protein: Fat: Carbohydrate as 1: 2,5: 1.* » (« La graisse corporelle peut être formée à partir des graisses alimentaires ou des glucides. Et sans doute des protéines également. En tant que fournisseurs d'énergie, les différents nutriments peuvent se remplacer les uns les autres approximativement selon les ratios suivants pour les protéines, lipides et graisses de 1, 2,5 et 1 respectivement. ») À en croire W. O. Atwater, ce dogme ne souffrait que de quelques menus problèmes à résoudre sur le plan des éléments minéraux.

La découverte des vitamines liposolubles

La première moitié du ^{xx}e siècle marqua un tournant, car la recherche découvrit les vitamines, dont les vitamines liposolubles (solubles dans les lipides). En 1912, Funks suggérait que le bérubéri (dont on sait aujourd'hui qu'il est lié à un déficit en vitamine B1), le scorbut (vitamine C), la pellagre (vitamine B3 et tryptophane) et probablement le rachitisme (vitamine D) étaient causés par des déficiences ou manques dans le régime de « *substances spéciales, de nature organique, que nous appellerons vitamines* ». Les vitamines devinrent rapidement le sujet à la mode : en 1914, Elmer McCollum et Marguerite Davis, deux chercheurs de l'université du Wisconsin, découvrent la vitamine A ; en 1922, Elmer McCollum et J. Howland mettent à jour la vitamine D ; en 1922, l'embryologiste Herbert McLean Evans, de l'université de Californie à Berkeley, et, en 1923, Bennett Sure, de l'université de l'Arkansas, lèvent le voile sur la vitamine E. Les trois principales vitamines liposolubles (A, D et E) sont ainsi décrites.

Elmer McCollum défendra dès lors l'intérêt des matières grasses, non pour elles-mêmes, mais comme sources de vitamines liposolubles (par exemple l'intérêt du beurre en tant que fournisseur de vitamine A), cela à l'aide de multiples expériences menées sur de jeunes rats. Ces expériences seront « confirmées » par les études de nombreux biochimistes comme le duo américain formé par Thomas Osborne (1859–1929) et Lafayette Mendel (1872–1935), les Britanniques Sir Jack Drummond (1891–1952) et Katherine Hope Coward (1885–1978)... À ce stade, tous restent néanmoins convaincus qu'il n'y a pas de besoins en matières grasses *stricto sensu* chez les Mammifères. Comment expliquer une telle erreur ? Toutes leurs études ont été biaisées par l'adjonction aux régimes expérimentaux de levures comme sources de vitamine B, mais amenant aussi des traces d'acides gras.

La résistance du dogme malgré des avancées

Un autre tournant survient alors avec le premier travail conjoint de l'anatomiste et embryologiste américain Herbert McLean Evans (1882–1971) et de l'Américain George O. Burr (1896–1987) lorsqu'ils décrivent en 1927 « *une substance inconnue de la classe des vitamines* ». Confirmée en 1928, « *la substance favorable au niveau des graisses, dans la fraction acides gras* » est classée, au regard de l'entêtement à s'en tenir au dogme ambiant, comme étant « *possiblement une nouvelle vitamine, la Vitamine F* ».

Pour parvenir à un concept totalement différent, à un changement de paradigme en s'extirpant du dogme ambiant, il faudra attendre la rencontre entre George O. Burr et Mildred Lawson (ancienne Strasbourgeoise du laboratoire de Hofmeister où a travaillé X. W. Stepp, devenue assistante de biochimie au laboratoire d'Evans) et leur mariage. La boucle s'est enfin refermée. Le mérite en revient au couple désormais connu sous le nom de G. O. Burr et M. M. Burr. Après une remarquable série d'expériences, utilisant une levure délipidée à l'éther dans leur laboratoire de l'université du Minnesota en 1929, le couple de chercheurs franchit une dernière étape et décrit l'apparition, au bout de trois mois, d'un syndrome de carence chez le rat¹ : sécheresse généralisée de la peau, nécrose de la queue, perte des poils, hyperkératose de la peau, lésions dégénératives des reins avec hématurie. Des années plus tard, en 1963, avec J. R. Boissier et moi-même avons montré l'apparition de lésions tubulaires rénales, avant même le syndrome cutané, chez le rat carencé, symptôme oublié jusque-là.

Mais revenons dans les années 1930. Les expériences du couple Burr s'enchaînent, malgré le scepticisme ambiant du reste de la communauté scientifique : en 1930, Mildred et George Burr démontrent que seuls les acides gras insaturés ont une action préventive ou

1. Burr G. O., Burr M. (1929) A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from diet. *J. Biol. Chem.*, 82, 345–367.

curative ; en 1932, le couple, associé au biochimiste Miller, identifie, le facteur essentiel ou indispensable, à savoir l'acide linoléique, un acide gras présentant deux doubles liaisons, alors que l'acide oléique (une seule double liaison) reste sans effet et que l'acide alpha-linolénique (trois doubles liaisons) montre quelques effets partiels (cette supplémentation ne peut faire disparaître totalement les symptômes les plus graves).

La mal-nommée vitamine F doit céder sa place à l'acide linoléique. Or, à ce stade, la source d'acide linoléique, ou alpha-linolénique, est exclusivement végétale, ce qui suggérerait que les matières grasses végétales seraient indispensables ! Parce qu'une telle hypothèse remet en question le dogme de J. von Liebig et de W. O. Atwater, elle s'avère malheureusement bien difficile à accepter par la communauté scientifique.

Le dogme continue donc de peser sur les recherches. En 1938, O. Turpeinen décrit l'acide arachidonique (quatre doubles liaisons) comme le véritable acide gras essentiel, indispensable. Sa source normale est une protéine animale (la viande ou l'œuf). Certes, les Mammifères peuvent le synthétiser à partir de l'acide linoléique ou de l'acide alpha-linolénique ; mais en situation normale, cette synthèse n'est pas nécessaire. Le lien entre le dogme de Liebig et d'Atwater est conservé. En présence de protéines animales, ces chercheurs continuent de croire qu'il n'existe pas de besoin en matières grasses végétales.

L'amalgame entre l'acide linoléique et la vitamine F perdurera longtemps. En 1960, l'un des brillants biochimistes français enfonçait le clou, aveuglé par le dogme ambiant : « *F comme Fumiste, seul l'acide arachidonique compte !* » Lorsqu'une idée fautive s'est imposée, il s'avère difficile pour une communauté scientifique d'accepter de faire machine arrière. Les exemples ne se limitent pas à la seule « vitamine F » : 50 ans plus tard, on soutiendra une nouvelle fois à tort, mais en empruntant le même schéma de pensée, que les oméga-3 d'origine végétale ne sont pas bien transformés, et que seuls les oméga-3 en

provenance du poisson comptent ! Toutefois, c'est un autre débat sur lequel nous reviendrons plus tard...

Un dogme enfin mis à mal dans les années 1950

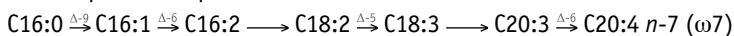
- Le dogme sera enfin ébranlé par la série de notes publiées par J. Mead entre 1950² et 1960, qui vont définitivement clarifier le sujet – ou au moins une partie essentielle –, et ce, jusqu'en 2005. Grâce à des études menées chez le rat avec du carbone marqué (¹⁴Cd), J. Mead va parvenir à définir quatre familles d'acides gras insaturés :
- la famille palmitoléique (*n*-7 ou oméga-7) et la famille oléique (*n*-9 ou oméga-9) dont les membres peuvent être synthétisés à partir de deux acides gras parents synthétisables par l'organisme : l'acide palmitique (C16:0) et l'acide stéarique (C18:0) ;
la famille linoléique (oméga-6) et la famille linoléinique (oméga-3) dont les membres peuvent être produits à partir de deux acides gras parents non synthétisables par l'organisme : l'acide linoléique (C18:2 *n*-6) et l'acide alpha-linolénique (C18:3 *n*-3) respectivement.

Ainsi, la famille palmitoléique C18:1 *n*-7 provient en réalité de l'acide palmitique après une désaturation en delta-9 *cis* très régulée et donnera successivement le C16:2 *n*-7, puis le C18:2 *n*-7 jusqu'au C26:4 *n*-7. De la même façon, la famille oléique provient en réalité de l'acide stéarique (après une élongation du C16:0 en C18:0 par l'élongase ELOVL-6, enzyme également très régulée) après une désaturation en delta-9 *cis* qui donnera la ligne de suppléance allant du C18:1 *n*-9 au C20:3 *n*-9, mais aussi la ligne physiologique des acides gras mono-insaturés allant jusqu'à l'acide nervonique C24:1 *n*-9.

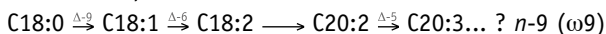
2. Mead F. (1961) Synthesis and metabolism of polyunsaturated acids. *Federation Proceedings*, 20, 952–955.

Une affaire de famille

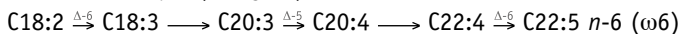
Famille palmitoléique



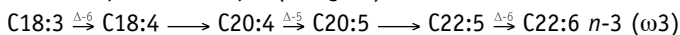
Famille oléique



Famille linoléique (oméga-6)



Famille alpha-linolénique (oméga-3)



→ Élongation

→ Désaturation

$\xrightarrow{\Delta-9}$ Désaturase en delta-9 : enzyme de la lipogenèse *de novo*, qui désature l'acide stéarique (C18:0) de l'apport alimentaire et l'acide palmitique (C16:0) issu soit des aliments, soit *in fine* de la synthèse à partir des glucides.

$\xrightarrow{\Delta-6}$ Désaturase en delta-6 et $\xrightarrow{\Delta-5}$ désaturase en delta-5 : ces deux désaturases sont les enzymes de la chaîne de réactions contrôlant la synthèse des cinq acides gras polyinsaturés dérivés de l'acide linoléique, la synthèse des cinq acides gras polyinsaturés dérivés de l'acide alpha-linolénique, soit au total douze acides gras polyinsaturés pouvant chacun jouer un rôle particulier.

Plusieurs règles régissent la vie de ces familles d'acides gras :

- les barrières d'une famille sont rigoureusement étanches : un acide gras insaturé appartenant à une famille (palmitoléique, oléique, linoléique ou alpha-linolénique) ne peut passer d'une famille à l'autre ;
- il peut y avoir des rétroconversions dans le cadre d'une famille : par exemple le C22:5 *n*-6 peut être retransformé en acide arachidonique, voire revenir jusqu'à la forme parentale (acide linoléique) en cas d'apport insuffisant, comme nous le verrons dans

un prochain chapitre. Cette rétroconversion a été démontrée par Schlenk³ et Sprecher⁴ par exemple.

Dans les années suivantes, on découvrira que toutes les désaturases dépendent d'un seul et même chromosome : le chromosome 1. Cinquante ans plus tard (à partir de 2005) seront mises à jour sept enzymes d'élongation, contrôlées par cinq chromosomes différents. Ce sera la deuxième grande révolution qui enrichira la classification de J. Mead. Pour autant, la structure essentielle de ce classement, autour du pivot formé par les trois désaturases, restera inchangée. Car le remarquable travail de J. Mead venait enfin de renverser un dogme qui n'avait que trop duré.

UNE LONGUE ROUTE POUR DÉMONTRER LE CARACTÈRE INDISPENSABLE DE L'ACIDE ALPHA-LINOLÉNIQUE CHEZ LES MAMMIFÈRES

En 1964, alors que, de l'avis général, « *le seul acide gras « indispensable » est l'acide linoléique C18:2 n-6* », quelques pédiatres intrigués par les travaux de Mead tentèrent de réévaluer cette affirmation.

Premiers tâtonnements

Le premier de ces médecins fut C. W. Woodruff. Il rapporta en 1964 la présence, chez 13 nouveau-nés, de 4,8 % ± 0,3 % d'acide eicosahexaénoïque, soit un taux deux fois supérieur à celui mesuré dans le sang maternel au même moment. Deux ans plus tard, en 1966, je précisais ces données, avec deux autres chercheurs français (Éliane LeBreton et Philippe Lemarchal), sur sept prélèvements de sérum de nouveau-nés, réalisés dans les premières heures de vie, ces

3. Schlenk H., Gellerman J. L., Sand D. M. (1967) Retroconversion of polyunsaturated fatty acids in vivo by partial degradation and hydrogenation. *Biochim. Biophys. Acta*, 137 (3), 420–426.

4. Sprecher H. (1967) The total synthesis and metabolism of 7,10,13,16-docosatetraenoate in the rat. *Biochim. Biophys. Acta*, 144 (2), 296–304.

bébés devant subir une exsanguino-transfusion pour incompatibilité de rhésus avec leur mère⁵. Une analyse plus précise permettait l'identification, pour la première fois, du C22:6 *n*-3, également appelé acide docosahexaénoïque ou DHA chez l'Homme, *in vivo*, à des taux variant de 1,8 à 4,4 %. Il faudra encore attendre quelques années pour que l'on comprenne l'erreur de C. W. Woodruff : outre une erreur d'analyse (l'acide eicosahexaénoïque n'existe pas), le chercheur avait additionné deux acides gras (le C22:5 *n*-3 et le C22:6 *n*-3 ou DHA), de régulation très différente mais très importante, et leur avait attribué une numérotation en C20, celle de l'EPA, pratiquement inexistant à cet âge. Les traces de ces erreurs ont entraîné pendant longtemps d'innombrables confusions.

Les acides gras du cerveau

Dans les années 1965 fut publié le premier travail mené sur des corps d'autopsiés, réalisé par J. S. O'Brien et E. Lois Sampson, intitulé « *Fatty acid and Fatty aldehyde composition of the major brain lipids in normal gray matter, white matter, and myelin* »⁶. On y lit que, dans la substance grise du cerveau, la somme de trois acides gras, deux issus de la famille linoléique (le C20:4 oméga-6 et le C22:4 oméga-6) et un issu de la famille alpha-linolénique (le C22:6 oméga-3 ou DHA), représente plus de 50 % des acides gras totaux.

Une démonstration involontaire grâce à la nutrition parentérale

Bien évidemment, il était pratiquement impossible, pour des raisons éthiques, d'induire une carence suffisante en acide alpha-linolénique (C18:3 *n*-3) chez l'Homme, comme cela avait été possible chez le nourrisson pour l'acide linoléique (C18:2 *n*-6) afin de démontrer

5. Lebreton É., Lemarchal P., Mendy F. (1966) Intérêt des acides gras polydésaturés essentiels dans la pratique quotidienne de la médecine d'enfants. *La revue de pédiatrie*, 1, 43.

6. J. *Lipid Research* (1965), 6, 7, 45–56.

son caractère indispensable. En effet, si le lait pour nourrisson classique apporte « seulement » de l'ordre de 0,55 % des acides gras totaux sous forme d'acide alpha-linolénique (pour 34 grammes de lipides par litre), alors que le lait maternel apporte environ 0,9 % des acides gras totaux sous forme d'acide alpha-linolénique C18:3 *n-3* (pour 45 grammes de lipides par litre), nous étions loin d'une carence réelle. Et il était hors de question, sur le plan éthique et au regard de nos connaissances, de réaliser une étude chez le prématuré ou le nourrisson avec des taux inférieurs à 0,5 % des acides gras totaux sous forme d'acide alpha-linolénique.

Ce seront finalement les progrès, et erreurs, de l'alimentation parentérale qui permirent indirectement d'étudier la question. Ainsi, en 1962, était mise en place par des Suédois une alimentation parentérale (par voie intraveineuse) comportant un produit riche en acide linoléique et en acide alpha-linolénique appelé l'Intralipid®. Le développement de l'alimentation parentérale, d'abord avec un mélange exclusivement constitué de protides et de glucides, puis avec un mélange de protides-glucides-lipides grâce à l'Intralipid®, permit de réaliser des comparaisons : on constata qu'avec une alimentation parentérale uniquement protido-glucidique, du fait d'une hyperinsulinémie, la lipolyse du tissu adipeux est complètement bloquée et remplacée par une lipidosynthèse *de novo* à partir des glucides en excès.

Un peu plus tard, dans les années 1980, une société américaine mit au point, pour concurrencer l'Intralipid®, une émulsion lipidique pour usage intraveineux dépourvue d'acide alpha-linolénique (C18:3 *n-3*), très riche en acide linoléique (C18:2 *n-6*), formulée à base d'huile de tournesol. Involontairement, cette émulsion allait permettre d'observer la première carence en acide alpha-linolénique. C'est ainsi que, en 1982, R. T. Holman publia une étude intitulée « *A case of human linolenic acid deficiency involving neurological abnormalities* »⁷ où il

7. Holman R. T., Johnson S. B., Hatch T. F. (1982) A case of human linolenic acid deficiency involving neurological abnormalities. *Am. J. Clin. Nutr.*, 35 (3), 617-623.

décrivait le cas d'une fillette de 6 ans ayant perdu 3 mètres d'intestin grêle et maintenue sous nutrition parentérale totale. Après cinq mois d'alimentation par cette préparation riche en acide linoléique mais dénuée d'acide alpha-linolénique, la fillette connut des épisodes d'engourdissement, paresthésie, faiblesse, incapacité à marcher, douleurs dans les jambes et vision floue. L'analyse des acides gras de ses lipides plasmatiques révéla des taux supérieurs à la normale d'acide linoléique et un déficit majeur en acide alpha-linolénique. La modification du régime par ajout d'acide alpha-linolénique suffit à faire disparaître les symptômes neurologiques de la fillette en six mois. Les analyses suivantes indiquèrent que la carence en acide alpha-linolénique avait été corrigée, sans modification réelle de la surcharge en acide linoléique. R. T. Holman estima alors les besoins en acide alpha-linolénique à environ 0,54 % des calories.

Ainsi, cette émulsion à base de tournesol correspondait, involontairement, à une étude de carence en acide alpha-linolénique. Que s'était-il passé physiologiquement ? Ce n'est que des années plus tard que des pistes d'explication furent avancées. En situation de carence et/ou d'apport insuffisant en acide linoléique ou alpha-linolénique, il existe un mécanisme très puissant de suppléance endogène *via* lequel des acides gras « remplacent » plus ou moins bien les acides gras manquants (Mendy, 1970) ou de redistribution systémique (Lands, 1986) à partir des nombreuses réserves tissulaires non vitales situées hors du cerveau, protégées jusqu'à la cinquième génération chez le rat (voir encadré). Ce mécanisme évite au taux d'acide alpha-linolénique (C18:3 *n*-3) de tomber trop bas. Mais sous hyperinsulinémie, ce mécanisme ne fonctionne plus. Or, chez la fillette, les mécanismes « protecteurs » de suppléance endogène et/ou de redistribution systémique ont été bloqués par les taux de glucides et d'insuline circulants.

Un régime sur plusieurs générations

Le rat ayant besoin de peu de lipides indispensables pour vivre, il s'avère donc difficile de montrer les effets d'une carence puisque l'animal puise dans ses réserves lorsque le régime ne subvient pas à ses besoins. Éliane LeBreton a donc eu l'idée d'étudier des générations successives de rats carencés, permettant ainsi de parvenir à épuiser les réserves de DHA tissulaire des animaux au fil des générations. Elle a pu montrer ainsi que chez le rat en cage, les réserves tissulaires parviennent, tant bien que mal (la situation n'en est pas moins pathogénique pour l'animal), à compenser partiellement l'absence d'apport sur cinq générations successives.

Définition d'un besoin métabolique et question de biodisponibilité

Les travaux de R. T. Holman sur cette fillette et la couverture de ses besoins en acide alpha-linolénique permirent de définir un besoin métabolique de 0,7 gramme par jour en acide alpha-linolénique. Pour assurer ce dernier par voie orale, il devint nécessaire de prendre en compte la biodisponibilité des sources d'acide alpha-linolénique. Autrement dit, il ne suffit pas de consommer un acide gras, encore faut-il qu'il soit utilisable par l'organisme.

Ainsi, dans l'huile de colza, l'acide alpha-linolénique est biodisponible à 66 % en milieu intestinal, contre 27 % dans l'huile de soja. D'une façon simple, cela peut faire varier le besoin, estimé à 0,7 gramme par jour par voie intraveineuse, à 1 gramme quotidien par voie orale avec une biodisponibilité de 66 % et jusqu'à plus de 2,5 grammes par jour par voie orale avec une biodisponibilité orale de 27 %. Ne pas tenir compte de cette évidence a malheureusement conduit à bien des erreurs, sur lesquelles nous reviendrons dans les chapitres suivants.

Chez l'Homme, le véritable et seul acide gras indispensable de la famille des oméga-3 est l'acide alpha-linolénique. Or, l'acide

alpha-linolénique d'origine végétale (comparé à celui d'origine animale) permet une meilleure régulation en aval que son équivalent issu de sources animales. Pourquoi ? Parce qu'il est mieux protégé et donc mieux absorbé. En effet, l'acide alpha-linolénique s'avère être le plus fragile et le plus oxydable des acides gras indispensables, et ce, dès le milieu intestinal puis durant tout le processus métabolique. Il doit être nécessairement protégé de façon spectaculaire, sécurisé de site en site et pris en charge à chaque étape pour éviter un gaspillage énergétique et une oxydation incontrôlée dangereuse. Dans le cas de l'acide alpha-linolénique d'origine animale, ce sont les dérivés supérieurs en C20 qui sont le plus souvent présents et donc soigneusement pris en charge. Tous ces minutieux contrôles ont rendu difficile la compréhension de chacune de ces étapes soigneusement sécurisées, la définition des limites entre adéquation des besoins, excès des apports et équilibre entre les deux familles oméga-6 et oméga-3. Mais petit à petit, les connaissances ont évolué. Notamment celles liées à l'intérêt de la position de l'acide gras sur son transporteur, le triglycéride. Rappelons que les triglycérides, qui représentent plus de 90 % des graisses alimentaires, sont le vecteur des acides gras : ils sont constitués d'un glycérol qui « transporte », en parallèle, trois acides gras. Or, la position de chacun de ces acides gras a son importance : alors que ceux dits « externes » (c'est-à-dire en positions 1 et 3 sur la molécule de glycérol) ont pour vocation physiologique d'être utilisés sur le plan énergétique, l'acide gras en position 2 a pour vocation de rentrer dans des circuits de synthèse non énergétique. D'où l'intérêt de privilégier les sources d'acide alpha-linolénique où ce dernier est en position centrale, protégée... ce qui est le cas des sources végétales. Ainsi, dans l'huile de colza, plus de 66 % de l'acide alpha-linolénique est en « position 2 » des triglycérides. Par conséquent, chez l'Homme, dès le milieu intestinal, l'acide alpha-linolénique issu de l'huile de colza est protégé et orienté vers les utilisations métaboliques préférentielles. Protection et biodisponibilité sont ainsi assurées par le même mécanisme.

En conclusion, il existe un besoin majeur en lipides, dont le rôle est loin de se limiter au seul apport de calories et/ou de vitamines liposolubles. Un siècle et demi d'études ont fini par confirmer le caractère indispensable de deux acides gras (l'acide linoléique et l'acide alpha-linolénique) et par dévoiler les rôles joués par les membres de leurs familles, issus de ces acides gras parents. Depuis, la science a continué de progresser : nous avons montré par exemple, *via* l'étude Alpha-linolénage qui vise à améliorer les paramètres de santé de patients âgés hospitalisés, que des apports insuffisants en acides gras, comme l'acide linoléique ou alpha-linolénique, peuvent être dangereux, en induisant une lipogenèse *de novo* (voir encadré). Le dogme des régimes pauvres en graisses a, peut-être, enfin vécu...

L'étude Alphalinolénage

Contexte. De précédentes études ont montré que des femmes âgées hospitalisées consommaient peu d'acides gras polyinsaturés (AGPI) et affichaient de manière concomitante les signes biochimiques d'une insuffisance en acides gras essentiels.

Objectifs. L'étude Alphalinolénage vise à améliorer les paramètres de santé de patients hospitalisés âgés de 85 ans en moyenne. La première partie de l'étude Alphalinolénage avait pour objectif de mesurer les concentrations en acides gras du sang et les paramètres de référence (à $T = 0$) des désordres métaboliques de ces patients.

Design. De 2009 à 2011, 188 patients hospitalisés au département gériatrique de l'hôpital Émile-Roux (région Île-de-France, France) ont été inclus.

Résultats. En raison de nos critères d'inclusion, la prévalence des maladies cardiovasculaires est élevée, affectant 74 % des participants. Les besoins en acides gras linoléique et alpha-linolénique ne sont pas couverts, avec en moyenne 5 g/jour d'acide linoléique (contre 10 g recommandés) et 1,3–2 g/jour d'acide alpha-linolénique (contre 2–2,5 g recommandés). »

Conclusions. Chez nos sujets très âgés, l'existence de maladies chroniques est associée à des facteurs de risque cardiovasculaire ou à la mortalité. Des apports insuffisants en acides gras, comme l'acide linoléique ou alpha-linolénique, peuvent être dangereux en induisant une lipogenèse *de novo*. Le dogme des régimes pauvres en graisses a ainsi peut-être vécu. La seconde partie de cette étude analysera l'évolution des anomalies métaboliques avec la correction des apports lipidiques.

Source : Henry O., Combe N., Vaysse C., Lopez C., Driss F., Fonseca I., Simon N., Le Guillou C., Masselin-Silvin S., David J.-P., Mendy F. (2015) Metabolic disorders and blood fatty acids status in hospitalized very old patients: Part I of the Alpha-linolenage study. OCL, 22(3), D305.

» À retenir

On a longtemps considéré les lipides comme de simples pourvoyeurs d'énergie, interchangeables avec les glucides et donc non obligatoires dans un régime alimentaire.

Ce « dogme » empoisonnera la recherche jusqu'à ce qu'un couple de chercheurs, Mildred et Georges Burr, démontrent dans les années 1930 le caractère essentiel de l'acide linoléique. Mais la communauté restera difficile à convaincre pendant longtemps...

Les travaux de J. Mead vont clarifier le sujet en onze notes, publiées entre 1950 et 1961, dans lesquelles sont définies quatre familles d'acides gras insaturés : deux synthétisables par l'organisme (la famille palmitoléique n-7 ou oméga-7 et la famille oléique n-9 ou oméga-9) et deux non synthétisables par l'organisme (la famille linoléique n-6 ou oméga-6 et la famille alpha-linolénique n-3 ou oméga-3).

La démonstration du caractère indispensable de l'acide alpha-linolénique chez l'Homme n'aura lieu qu'en 1982, par l'observation d'une carence chez une fillette nourrie exclusivement par intraveineuse avec une émulsion à base de tournesol, dépourvue de cet acide gras.

2

Acides gras saturés : l'heure du renouveau

- › *Les acides gras saturés sont-ils mauvais pour la santé ?*
- › *Est-ce que tous les acides gras saturés sont mauvais pour le cholestérol ?*
- › *Les acides gras saturés sont-ils les acides gras des graisses animales ?*
- › *Tous les acides gras saturés se valent-ils ?*
- › *L'acide palmitique est-il réellement dangereux ?*
- › *L'acide stéarique serait-il le véritable acide gras potentiellement dangereux ?*

Longtemps, le gras fut porté aux nues. « *Il ne tiendra qu'à vous beau Sire, D'être aussi gras que moi* » écrivait Jean de La Fontaine dans *Le Loup et le Chien*. Ce n'est qu'en période de Carême que l'Église interdit les aliments gras et exige, pour faire pénitence, de « manger maigre ». Seul le goût de rance pouvait poser problème, mais les acides gras saturés n' en étaient habituellement pas responsables. De manière générale, les matières grasses bien dosées étaient au contraire

le principal garant du goût des aliments préparés et d'une cuisine de qualité.

Ce n'est qu'au milieu du xx^e siècle que quelques épidémiologistes, soucieux de réputations, avides d'influences, introduisirent le diable dans les cuisines. Le sujet s'y prêtait merveilleusement bien. Il suffisait d'opposer le diable, incarné par les acides gras saturés souvent associés à une origine animale, aux anges, à savoir les acides gras polyinsaturés généralement d'origine végétale, rejoignant ainsi la pureté du Carême et la noblesse d'une injonction quasi religieuse.

Pourtant, une simple honnêteté scientifique aurait dû faire remarquer que dans la nature, acides gras saturés et insaturés sont extrêmement liés, au sein même des molécules de triglycérides ou de phospholipides, éléments de base du monde des lipides. Et peut-être qu'un peu de mesure pouvait s'avérer nécessaire dans l'évaluation de ces données épidémiologiques ! D'autant que bien des matières grasses d'origine végétale sont riches en acides gras saturés.

Un tel discrédit, de nature presque religieuse, ne pouvait que considérablement freiner toutes les études sur les acides gras saturés. Mais, heureusement, rien ne peut interrompre durablement la curiosité scientifique.

Pour autant, avant de se plonger dans le sujet des « mal-aimés » acides gras saturés, prenons le temps de faire quelques rappels. De manière schématique, les acides gras saturés sont des chaînes hydrocarbonées saturées, comptant de 4 à 32 atomes de carbone, avec un groupe carboxyle initial (les liant par exemple aux structures triglycéridiques ou phospholipidiques...) et un groupe méthyle terminal (le « *n* » dans la nomenclature des biologistes) à l'autre extrémité. Mais derrière cette définition très schématique se cache une réalité nettement plus complexe. Car il serait erroné de vouloir définir chaque acide gras de manière figée, en omettant l'environnement dynamique dans lequel il s'inscrit : ce ne sont pas des élongations automatiques non contrôlées qui assurent la synthèse de ces acides gras, mais bien au contraire des étapes finement régulées. Il devient

donc indispensable de considérer, en parallèle, l'ensemble du monde des acides gras saturés de C4:0 à C32:0 et de leurs régulations.

Ainsi, chez l'Homme, la plupart des cellules ont la possibilité de synthétiser des acides gras *de novo* à partir du glucose grâce à deux enzymes. Cette synthèse conduit d'un seul élan de l'acide butyrique (C4:0) à quatre atomes de carbone, à l'acide palmitique (C16:0) doté de seize atomes de carbone, puis, chez les animaux supérieurs et les Hommes, après quelques régulations, jusqu'au C32:0 comprenant 32 atomes de carbone. L'insuline, les hormones thyroïdiennes, les glucocorticoïdes et le glucose en excès induisent cette lipogénèse *de novo*, tandis que les acides gras hautement insaturés en C20, le glucagon ou l'adrénaline freinent voire suppriment cette lipogénèse *de novo*.

Définition

Selon la définition formulée en 1978 par l'UICPA, l'Union internationale de chimie pure et appliquée, les acides gras saturés sont tous libérables par l'hydrolyse de corps gras naturels et leur hydrophobicité augmente avec la longueur de la chaîne.

Dans ce chapitre dédié aux acides gras saturés, nous aborderons successivement différents groupes, au regard de la longueur de leur chaîne carbonée :

- les acides gras courts : C4:0, C6:0 ;
- les acides gras moyens : C8:0, C10:0 et C12:0 (pour 50 %) ;
- les carrefours des acides gras longs : C14:0, C16:0 ;
- une rupture avec l'acide stéarique C18:0 ;
- les acides gras à très longue chaîne.

Autant de groupes que nous allons passer en revue, l'un après l'autre, dans les chapitres suivants.

LES ACIDES GRAS COURTS : LE C4:0, OU ACIDE BUTYRIQUE, ET LE C6:0, OU ACIDE CAPROÏQUE

Les acides gras courts proviennent de sources exogènes (*via* l'alimentation) ou endogènes (fabriqués par notre organisme).

Les sources exogènes d'acides gras courts

Assez curieusement, les acides gras courts sont les plus caractéristiques des matières grasses animales. L'acide butyrique a donné son nom au beurre (4 % des acides gras) ou *vice versa*, l'acide caproïque définit le beurre de chèvre (3 % des acides gras) ou de brebis. À noter que le lait d'éléphant bat des records avec un taux d'acide butyrique atteignant 7,4 % des acides gras.

À l'inverse, les matières grasses végétales sont dépourvues de ces acides gras courts.

Les sources endogènes d'acides gras courts

Chez le nourrisson nourri au lait maternel ou avec un lait très riche en lactose, ou chez les intolérants au lactose, une partie du lactose absorbé atteint le colon sans être entièrement digéré. Cette partie est alors prise en charge par des bactéries coliques qui vont le transformer en acides organiques, aboutissant à des acides gras courts. Cette voie parallèle joue un rôle très important chez le nourrisson alimenté au lait maternel, chez qui elle représente la seule source d'acides butyrique (C4:0) et caproïque (C6:0).

Rôle métabolique

L'intérêt des acides gras courts réside dans le fait qu'ils sont absorbés directement, par un circuit court appelé le système porte, menant directement au foie. Ils permettent ainsi à l'organisme de bénéficier d'une source énergétique hautement digestible, dont l'oxydation fournirait également un apport de corps cétoniques.

De ce fait, les acides gras les plus caractéristiques des matières grasses animales ont une structure tellement spécifique (chaîne

courte) qu'ils relèvent d'un monde totalement à part. Ainsi, paradoxalement, les acides gras saturés animaux sont depuis des années au cœur d'une polémique, alors que leurs représentants les plus spécifiques (les acides gras à chaîne courte) échappent complètement à la controverse, tant par leur mode d'absorption que par leur utilisation immédiate sur le plan énergétique.

Corps cétoniques

Les corps cétoniques sont des produits issus de la dégradation des acides gras dans le foie. Ce processus de cétogenèse se met en place lorsque l'organisme ne dispose plus de réserves suffisantes en glucides, et notamment en glucose. Ainsi observe-t-on la formation de corps cétoniques lors d'un jeûne prolongé (réponse physiologique) ou en cas de diabète de type 1 (insulinodépendant), les cellules devenant incapables d'utiliser le glucose (réponse pathologique).

Transportés par le sang, ils représentent un carburant énergétique pour les tissus périphériques comme le muscle cardiaque ou le cerveau.

Formule générique des corps cétoniques : R-CO-R'

Exemple : l'acétone CH₃-CO-CH₃

LES ACIDES GRAS MOYENS : C8:0 OU ACIDE CAPRYLIQUE, C10:0 OU ACIDE CAPRIQUE OU DÉCANOÏQUE, 12:0 OU ACIDE LAURIQUE (POUR 50 %)

Comme les acides gras courts, les acides gras moyens se définissent également par leur absorption par le système porte, à l'exception néanmoins de 50 % du C12:0 ou acide laurique. Cet acide gras se partage en effet entre une absorption par le système porte, très rapide, d'une part, et le système plus classique des acides gras à chaîne longue, voire très longue (voie des chylomicrons, vaisseaux lymphatiques, canal thoracique, veine sous-clavière et circulation générale) d'autre part.

Les sources

Deux huiles « tropicales », l'huile de coco et l'huile de palmiste, contiennent de 4,1 à 7,6 % d'acide caprylique (C8:0) et de 3,7 à 6,5 % de C10:0. Mais la source naturelle en acides gras moyens la plus classique de nos régimes alimentaires est le beurre (C8:0 = 1,3 %, C10:0 = 3 %, C12:0 = 3,1 %).

Le lait maternel ne fournit pratiquement pas de C4:0, C6:0 ou C8:0 (0,16 %), mais 1,82 % de C10:0 (acide décanoïque) et 7,89 % de C12:0 (acide laurique) (exprimé en pourcentage du poids des acides gras totaux). Curieusement, la composition en acides gras d'un lait de Mammifère s'avère très particulière et ne reflète pas la composition en acides gras du tissu du même animal, confirmant une activité de synthèse au niveau de la glande mammaire.

Des huiles industrielles enrichies en acides gras moyens

L'industrie a su produire, à partir de l'huile de coco notamment, des triglycérides dits à chaîne moyenne (TCM), riches en C8:0, C10:0 et C12:0, et dont la composition est la suivante : 1 à 2 % de C6:0, 67 à 75 % de C8:0, 25 à 35 % de C10:0 (acide décanoïque) et 1 à 2 % de C12:0 (acide laurique). Une huile moins commune, l'huile de *Cuphea*, peut même contenir 90 % de C10:0.

Source endogène ?

Une synthèse *de novo* mène, nous l'avons vu, directement de l'acide butyrique C4:0 (en réalité de l'acétate C2:0) à l'acide palmitique C16:0. Pour autant, cette longue ligne droite d'élongations présenterait peut-être des « sorties de secours ».

Dans la glande mammaire, on sait qu'il existe une enzyme « coupeuse de chaîne » qui libère de l'acide myristique (C14:0) de la chaîne de synthèse. Sans doute existe-t-il, de manière similaire, une enzyme équivalente qui permet la libération d'acide caprique ou décanoïque C10:0 et d'acide laurique C12:0 à partir de la chaîne de synthèse...

Rôles des triglycérides à chaîne moyenne

D'une façon plus générale, les triglycérides à chaîne moyenne ne participent pratiquement pas au dépôt de lipides de réserve. Très rapidement oxydés, ils représentent une source d'énergie facilement disponible. Précurseurs de molécules d'acétyl-CoA, ils n'augmentent pas le taux de cholestérol mais présentent un caractère cétogène (ils induisent la synthèse de corps cétoniques par le foie et leur utilisation comme source d'énergie, à la place du glucose, par les principaux organes, dont notamment le système nerveux central).

Ce n'est que dans le cas d'une consommation très élevée en triglycérides à chaîne moyenne, que peut se produire une production élevée d'acides dicarboxyliques (composés organiques possédant deux fonctions carboxyles : HOOC-R-COOH), qui pourrait présenter une limite biologique à l'utilisation de ce type de lipides. Mais ces excès constituent des cas extrêmes et il faut surtout retenir que, dans le cadre d'apports physiologiques, l'acide décanoïque et l'acide laurique semblent jouer des rôles très importants, insoupçonnés jusque-là.

Rôle de l'acide décanoïque (C10:0)

Un rôle particulier de l'acide décanoïque (C10:0) du lait maternel a souvent été envisagé. Un travail récent du Britannique Robin Williams (Centre de sciences biomédicales, Royal Holloway, université de Londres), sur le contrôle des épilepsies résistantes aux médicaments et sensibles à l'acide décanoïque chez la personne âgée, relance le débat. L'acide décanoïque du lait maternel (un des seuls acides gras à chaîne moyenne présents dans le lait maternel avec l'acide laurique) protège-t-il par exemple le cerveau du nourrisson de convulsions hyperthermiques en cas de forte fièvre ? Des travaux déjà anciens⁸ menés à Détroit (États-Unis) auprès de 15 adolescents épileptiques

8. Sills M. A., Forsythe W. I., Haidukewych D., MacDonald A., Robinson M. (1986) The medium chain triglyceride diet and intractable epilepsy. *Arch. Dis. Child.*, 61, 1168-1172.

résistants aux médicaments avaient montré les propriétés anticonvulsives des corps cétoniques. Chez le prématuré, un lait enrichi en triglycérides à chaîne moyenne induit une cétonémie identique à celle d'un nourrisson alimenté au lait maternel. Ces acides gras semblent donc induire la synthèse de corps cétoniques par le foie et leur utilisation comme source d'énergie, notamment par le cerveau. Que faut-il en déduire ? L'effet anticonvulsivant obtenu chez les épileptiques est-il la conséquence d'une surcharge en corps cétoniques, ou bien est-il dû spécifiquement à l'acide décanoïque, présent dans le lait maternel et dans les triglycérides à chaîne moyenne ajoutés ?

Rôle de l'acide laurique (C12:0)

Un travail de 2003 de l'équipe américaine de Joo Y. Lee⁹ avait identifié le rôle particulier de l'acide laurique, C12:0, dans la régulation homéostatique de la cyclo-oxygénase 2 (ou COX-2) inductible impliquée dans l'inflammation : l'acide laurique augmente l'expression de cette cyclo-oxygénase alors que l'EPA et le DHA la réduisent de manière dose-dépendante.

Ainsi, une boucle de régulation homéostatique, impliquant un acide gras à chaîne moyenne, l'acide laurique (C12:0) et des acides gras à chaîne très longue en *n*-3 (EPA, DHA), pourrait exister. Il est d'ailleurs curieux de noter que le lait de femme amène 7,89 % des acides gras totaux sous forme d'acide laurique et 0,5 % des acides gras sous forme d'acides à très longue chaîne *n*-3, notamment le DPA (C22:5 *n*-3 = 0,17 %) et le DHA (C22:6 *n*-3 = 0,32 %).

Une question reste : quelle est la fraction de l'acide laurique responsable de cette régulation homéostatique, celle qui passe par le système porte ou celle qui passe par la circulation générale ?

9. Lee J. Y., Plakidas A., Lee W. H., Heikkinen A., Chanmugam P., Bray G., Hwang D. H. (2003) Differential modulation of Toll-like receptors by fatty acids: Preferential inhibition by *n*-3 polyunsaturated fatty acids. *J. Lipid Res.*, 44 (3), 479-486.

LES CARREFOURS DES ACIDES GRAS LONGS : LES ACIDES MYRISTIQUE (C14:0), PALMITIQUE (C16:0) ET STÉARIQUE (C18:0)

Depuis des décennies, les acides gras saturés C14:0, C16:0 et C18:0 sont classés parmi les acides gras à longue chaîne, opposés aux acides gras à chaîne moyenne d'une part, et aux acides gras à très longue chaîne (C18:0 et plus) d'autre part.

En réalité, l'élongase ELOVL-6 (*elongation of very long chain fatty acids-like 6*), dépendant du chromosome 4, a pour unique fonction de contrôler l'élongation de l'acide palmitique C16:0 en acide stéarique C18:0. Ainsi, pour de nombreuses raisons, l'acide stéarique C18:0, acide gras de rupture, doit être considéré comme totalement différent des acides myristique et palmitique, aboutissement d'une longue chaîne de synthèse qui va, en principe d'un seul tenant, de l'acide acétique (C2:0) à l'acide palmitique comptant 16 atomes de carbone. Vouloir les regrouper sous le même nom d'acides gras à chaîne longue a conduit à d'innombrables erreurs. Nous les traiterons donc séparément.

La fonction commune des acides myristique (C14:0) et palmitique (C16:0) : plate-forme énergétique de l'organisme humain

Chez un homme de 70 kilos, les réserves énergétiques se répartissent de la manière suivante, pour une dépense énergétique de base de 1 700 kcal/jour :

Type de réserve	Tissu de stockage	Valeur énergétique
Graisses (triglycérides)	Tissu adipeux	100 000 kcal
Glucides (glycogène)	Foie	200 kcal
	Muscle	400 kcal
(glucose)	Liquides corporels	40 kcal
Protéines	Muscle	25 000 kcal, dont 8 000 utilisables

Les réserves énergétiques sous forme de glucose et de glycogène permettent à peine d'assurer une demi-journée de faibles besoins. Lorsque des repas sont sautés voire qu'un jeûne s'installe, qui doit assurer la couverture des besoins et donc la survie ? Il ne faut pas trop compter sur les protéines : seul un tiers des réserves protéiques sont utilisables avec, chez les sujets âgés particulièrement, un risque de sarcopénie (fonte du tissu musculaire) difficilement récupérable. Quant aux acides gras polyinsaturés, s'ils sont utilisables sur le plan énergétique, ce n'est pas leur fonction essentielle, pas plus que celle des protéines. Le besoin énergétique primordial, prioritaire sur tous les autres besoins, est en réalité assuré, en situation physiologique, par la plate-forme énergétique des acides myristique et palmitique. Objectif : « *éviter de brûler la maison* », à l'image du céramiste obstiné Bernard Palissy qui aurait brûlé ses meubles dans son four pour essayer de réaliser des plats émaillés aussi beaux que ceux fabriqués alors par les Italiens.

L'acide myristique (C14:0)

■ **Source exogène**

Une source majeure d'acide myristique est constituée par les laits de Mammifères (9,5 à 13,3 % des acides gras du beurre sont de l'acide myristique), y compris le lait de femme (7 à 9 %), avec une particularité : une acylation préférentielle en sn-2, puisque l'acide myristique occupe à 70 % cette position centrale et protégée, dite position sn-2 des triglycérides (sn pour *stereospecific numbered*). Cela implique qu'une grande partie sera absorbée sous forme de 2-monoglycéride et ciblera une utilisation particulière, préservée en principe d'une utilisation énergétique.

L'autre source est constituée par les matières grasses végétales myristiques, comme l'huile de coco ou de palmiste, où l'acide myristique compte pour 16 à 17,6 % des acides gras. Mais l'acide myristique est alors en position sn-1 ou sn-3 (soit les deux positions extérieures des triglycérides). Par conséquent, son métabolisme diffère totalement de celui de l'acide myristique en sn-2 du beurre ou du lait de Mammifère.

La position sn-2

Les triglycérides sont composés de trois acides gras portés par un glycérol. Chaque acide gras peut donc être situé « en haut », « au milieu » ou « en bas ». On parle de position sn-1, sn-2 ou sn-3.

Ce positionnement n'est pas neutre puisque la structure moléculaire des triglycérides influence l'absorption et le métabolisme des acides gras. Autrement dit, le devenir métabolique de l'acide gras estérifié situé en position sn-2 du triglycéride, c'est-à-dire au cœur de la molécule et donc plus protégé, peut être différent de celui des acides gras estérifiés en position sn-1 ou sn-3.

En effet, durant la digestion et le transport dans le sang, les triglycérides sont hydrolysés par différentes lipases dont l'activité est modulée par la longueur et le degré d'insaturation des acides gras, mais aussi par leur distribution sur les trois positions du glycérol : dans l'estomac, la première hydrolyse par la lipase gastrique présente une stéréospécificité pour l'acide gras situé sur la position sn-3 ; dans le duodénum, la lipase pancréatique affiche une nette préférence pour les deux positions externes (sn-1 et sn-3), etc.

■ Source endogène

À partir de l'acide acétique à deux atomes de carbone, une longue chaîne de synthèse (système reposant sur l'enzyme dite acide gras synthase, ou FAS, de l'anglais *Fatty Acid Synthase*) conduit à l'acide palmitique doté de 16 atomes de carbone, et ce, d'un seul tenant. Aussi, pendant longtemps, la question de la synthèse endogène de l'acide myristique doté de 14 atomes de carbone (soit deux de moins que l'acide palmitique) a été débattue. Comment l'acide myristique « s'échappait-il » de cette chaîne pour ne compter que 14 atomes de carbone ?

C'est en 1981 que l'Américain Stuart Smith¹⁰ a montré qu'il existait un facteur enzymatique « coupeur de chaîne » au niveau de la

10. Thompson B. J., Stern A., Smith S. (1981) Purification and properties of fatty acid synthetase from a human breast cell line. *Biochim. Biophys. Acta*, 662 (1), 125–130.

glande mammaire, une thioestérase dissociée de l'acide gras synthase, qui libérait l'acide myristique. Quatre années plus tard, en 1985, nous¹¹ avons pu quantifier la synthèse d'acide myristique en C14, d'acide palmitique en C16 et d'acide stéarique en C18 chez l'Homme à partir d'acide acétique (C2:0) deutéré : l'expérience a montré la synthèse d'environ six molécules d'acide palmitique pour une molécule d'acide myristique synthétisée et libérée. À noter que sous insuline, on obtient six molécules d'acide palmitique pour une molécule d'acide myristique et moins d'une molécule d'acide stéarique. Sur le plan énergétique, la contribution de l'acide myristique endogène est donc probablement de l'ordre de 1/6 maximum de celle de l'acide palmitique.

Dans le même temps, entre 1980 et 1986, avec B. Jacotot et M. Lasserre, nous avons pu montrer que lorsque les apports en acide myristique sont insuffisants, une liposynthèse d'acide myristique de « compensation » est déclenchée. Nous y reviendrons dans notre chapitre dédié à la biologie des lipides chez l'Homme.

Qu'est-ce qu'une thioestérase ?

Une thioestérase est une estérase qui catalyse l'hydrolyse d'une liaison thioester. Elle libère un acide carboxylique et un thiol :



Intérêt de l'acide myristique C14:0 en nutrition humaine

■ Athérogénicité

Il existe de nombreuses études sur le rôle de l'acide myristique, malheureusement toutes entachées du même biais : des apports en acide myristique, en sn-1 ou sn-3, largement supérieurs à 2,5 % de l'énergie totale, n'ayant rien à voir avec les apports alimentaires

11. el Boustani S., Colette C., Monnier L., Descomps B., Crastes de Paulet A., Mendy F. (1987) Enteral absorption in man of eicosapentaenoic acid in different chemical forms. *Lipids*, 22(10), 711-714.

habituels tant en quantité qu'en qualité (l'acide myristique du beurre est à 70 % en position sn-2).

Leurs résultats s'avèrent (par conséquent) contradictoires :

- pour D. M. Hegsted (1965), l'acide myristique est quatre fois plus athérogène que l'acide palmitique¹² ;
- pour A. Keys (1970), l'athérogénicité est comparable¹³ ;
- pour K. C. Hayes (1991), suite à un travail mené sur les singes, « l'acide palmitique C16:0 est moins hypercholestérolémique que la somme entre les acides lauriques et myristiques C12+C14, et faiblement plus hypercholestérolémique que l'acide linoléique C18:2 ». Encore une fois, l'étude réalisée entre autres avec de l'huile de coco est complètement biaisée. Il est nécessaire de tenir compte des « effets de la structure du triglycéride sur le métabolisme des lipides », comme le rappelait très justement David Kritchevsky dans un article au titre quasi éponyme (« *Effects of Triglyceride Structure on Lipid Metabolism* ») et publié dans *Nutrition Reviews* en 1988¹⁴.

En revanche, dans une étude prospective plus récente publiée en 1999 dans l'*American Journal of Clinical Nutrition*¹⁵, étude qui semble ne pouvoir souffrir d'aucune critique au regard de sa méthodologie, l'équipe de Franck B. Hu (Harvard School, Boston, États-Unis) montre, en reprenant les données de la cohorte de 80 082 infirmières de la *Nurses' Health Study*, que le risque cardiovasculaire en fonction de l'acide myristique évolue selon une courbe en U :

12. Hegsted D. M., McGandy R. B., Myers M. L., Stare F. J. (1965) Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Am. J. Clin. Nutr.*, 17 (5), 281–295.

13. Aravanis C., Corcondilas A., Dontas A. S., Lekos D., Keys A. (1970) Coronary heart disease in seven countries. IX. The Greek islands of Crete and Corfu. *Circulation*, 41 (4, Suppl.), I88–I100.

14. Kritchevsky D. (1988) Effects of Triglyceride Structure on Lipid Metabolism. *Nutrition Reviews*, 46, 177–181.

15. Hu F. B., Stampfer M. J., Manson J. E., Ascherio A., Colditz G. A., Speizer F. E., Hennekens C. H., Willett W. C. (1999) Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 70 (6), 1001–1008.

les trop faibles et trop forts apports sont associés à un risque plus élevé de pathologies coronarienne, tandis qu'un apport en acide myristique de l'ordre de 1,45 % de l'énergie totale rime avec le risque le plus faible (risque relatif de 0,96 ; $p = 0,07$ soit un risque réduit de 4 %).

Savoir proportions garder

Le rapport entre les acides palmitique et myristique C16:0/C14:0 :

- est compris entre 1,6 et 2,4 dans le lait humain,
- est compris entre 2,1 et 2,4 dans le beurre,
- et atteint une valeur de 6 en cas de synthèse endogène chez l'Homme.

Des études relativement récentes avaient montré une absence d'augmentation du LDL-cholestérol (« mauvais » cholestérol) lorsque l'acide myristique C14:0 était remplacé par l'acide palmitique C16:0, et une augmentation du HDL-cholestérol (bon cholestérol) lorsqu'il était remplacé par l'acide palmitique ou oléique C18:1.

Ces études comparatives sont menées avec des taux sensiblement égaux d'acides palmitique et myristique, alors qu'un rapport de 6/1 ne devrait pas être dépassé. D'où des résultats incohérents.

■ Transduction de signaux cellulaires

C'est à Alan A. Aderem, de la Rockefeller University de New York, que l'on doit la découverte du rôle de la myristoylation de certaines protéines enzymatiques, après son article publié dans *Nature*¹⁶ en 1988. Ce résultat sera confirmé par la suite par Jeffrey McIlhinney dans son papier intitulé « *Les matières grasses de la vie : l'importance et la fonction de l'acylation des protéines* »¹⁷.

16. Aderem A. A., Albert K. A., Keum M. M., Wang J. K., Greengard P., Cohn Z. A. (1988) Stimulus-dependent myristoylation of a major substrate for protein kinase C. *Nature*, 332 (6162), 362-364.

17. McIlhinney R. A. J. (1990) The fats of life: The importance and function of protein acylation. *Trends Biochem. Sci.*, 15, 10, 387-391.

La myristoylation de certaines protéines représente une étape indispensable à leur fonction dans la transduction de signaux cellulaires essentiels. Chimiquement, elle repose sur l'association entre la fonction acide carboxylique (COOH) de l'acide myristique et un groupement amine ; elle aboutit à la formation d'une liaison amide qui permet la fixation de la protéine ainsi myristoylée sur la face intracellulaire de la membrane externe d'une cellule.

La myristoylation est une modification cotranscriptionnelle, qui s'effectue dans le réticulum endoplasmique. Cette réaction est irréversible.

Il existe plus de 100 protéines myristoylées. Mais cette modification n'est pas la seule possible, bien au contraire. Il existe en effet de nombreuses autres modifications de protéines : protéines palmitoylées, phénylées... Pour autant, deux différences de taille doivent être notées : alors que la myristoylation a lieu parallèlement à la traduction dans le réticulum, les autres modifications de protéines se produisent toutes une fois la protéine synthétisée et sécrétée, donc de manière post-transcriptionnelle, et se révèlent nettement moins importantes.

■ Rôles métaboliques de l'acide myristique en sn-2

De nombreuses études visant à comprendre le rôle métabolique de l'acide myristique en sn-2 ont été réalisées avec des apports très élevés en acide myristique :

- Spady et Dietschy : 50 % des acides gras ;
- Tholstrup (1994) : 17,2 % ;
- Zock et Katan (1994) : 11,3 % ;
- Temme (1997) : 10 % (34 % en sn-2) ;
- Arno et Mutanen (1997) : 2,1 % ;

soit des taux critiquables et non pertinents pour une translation en médecine humaine, à l'exception du dernier.

Avec le travail de T. A. Hughes, réalisé en 1996 chez l'Homme avec de l'acide myristique C14:0 deutéré à la concentration de 3,2 % des

acides gras¹⁸, commencent les études raisonnées chez l'Homme, mais avec des taux encore élevés et des durées de suivi trop brèves. La seule conclusion que l'on puisse alors en tirer est l'épuration plus rapide du C14:0, comparativement aux autres acides gras à chaîne longue.

Une série d'études menées entre les années 2000 et 2010 chez le hamster puis chez l'Homme allaient permettre d'approfondir les rôles métaboliques de l'acide myristique en sn-2 en médecine humaine. Sachant qu'une étude antérieure conduite chez les prématurés nourris au lait de femme¹⁹ avait permis précédemment de préciser un point de référence, en l'occurrence un taux d'acide myristique maximum souhaitable de 1,8 % de l'énergie totale.

L'étude que nous avons menée sur le hamster²⁰ permet de confirmer le rôle positif de l'acide myristique en sn-2 sur les HDL et, pour la première fois, de montrer, au niveau du foie, son effet positif sur l'expression du récepteur hépatique « éboueur » (*scavenger*) dit SRBI (*scavenger receptor class B type 1*), qui facilite l'entrée sélective du cholestérol estérifié des HDL dans la cellule. Dans cette étude menée avec des doses d'acides gras compatibles avec une situation équilibrée non pathologique (2,5 % de l'énergie totale était apportée sous forme d'acide linoléique et 2,4 % sous forme d'acide myristique), l'acide myristique (à 70 % en position sn-2 des triglycérides) n'est pas cholestérogénique.

Deux très longues études d'intervention nutritionnelle chez l'Homme ont alors pu être mises en place dans des populations

18. Hughes T. A., Heimberg M., Wang X., Wilcox H., Hughes S. M., Tolley E. A., Desiderio D. M., Dalton J. T. (1996) Comparative lipoprotein metabolism of myristate, palmitate, and stearate in normolipidemic men. *Metabolism*, 45 (9), 1108–1118.

19. Hughes T. A., Heimberg M., Wang X., Wilcox H., Hughes S. M., Tolley E. A., Desiderio D. M., Dalton J. T. (1999) Longitudinal multicentric study of plasma and red blood cell fatty acids and lipids in preterm newborns fed human milk. *Biol. Neonate*, 75 (5), 285–293.

20. Loison C., Mendy F., Serougne C., Lutton C. (2002) Increasing amounts of dietary myristic acid modify the plasma cholesterol level and hepatic mass of scavenger receptor BI without affecting bile acid biosynthesis in hamsters. *Reprod. Nutr. Dev.*, 42 (2), 101–114.

de moines bénédictins^{21,22} (abbaye de Belloc, au Pays basque, et abbaye de Randol, dans le Massif central), sur des sujets bien portants vivant en communauté et préparant eux-mêmes leurs repas, ce qui facilitait l'observance diététique. Leur alimentation quotidienne avait été modifiée de manière à leur apporter des teneurs croissantes en acide myristique apporté sous forme de matière grasse laitière : 0,6 % de l'énergie totale, 1,2 % de l'énergie totale et 1,8 % de l'énergie totale respectivement. Le régime modifié était consommé soit pendant 5 semaines, soit pendant 3 mois, et les moines étaient régulièrement suivis sur le plan clinique (poids, tension artérielle) et soumis à des examens biologiques. Les meilleurs résultats en termes de cholestérol sont obtenus avec des concentrations comprises entre 1,2 % et 1,8 % de l'énergie totale, soit des apports en acide myristique compris entre 3 et 4 g/jour (sachant que l'apport en acide alpha-linolénique, principalement en sn-2, représente 0,9 % de l'énergie totale).

Ces deux études nutritionnelles auprès de moines aboutirent à trois résultats remarquables.

1- Nous avons observé une augmentation du cholestérol-HDL (le « bon » cholestérol), aucune augmentation du cholestérol-LDL (le « mauvais cholestérol »), un rapport entre les apolipoprotéines Apo A-1/Apo B augmenté (soit une réduction du risque cardiovasculaire), des triglycérides diminués. Les paramètres d'athérogénicité, comme les rapports cholestérol total/HDL et triglycérides/HDL, sont également améliorés avec des teneurs pourtant faibles d'acide myristique. En parallèle, une augmentation du DHA au niveau des esters de cholestérol était notée.

21. Dabadie H., Peuchant E., Bernard M., LeRuyet P., Mendy F. (2005) Moderate intake of myristic acid in sn-2 position has beneficial lipidic effects and enhances DHA of cholesteryl esters in an interventional study. *J. Nutr. Biochem.*, 16, 375–382.

22. Dabadie H., Motta C., Peuchant E., LeRuyet P., Mendy F. (2006) Variations in daily intakes of myristic and alpha-linolenic acids in sn-2 position modify lipid profile and red blood cell membrane fluidity. *Br. J. Nutr.*, 96 (2), 283–289.

2- Une augmentation de la fluidité des membranes érythrocytaires est obtenue par la consommation d'un mélange équilibré d'acide myristique en sn-2 et d'acide alpha-linolénique en sn-2, et ce, d'autant plus que les moines étaient âgés. Un tel résultat n'avait jusqu'alors jamais été obtenu avec des huiles de tournesol, de colza, d'arachide, d'olive ou de poisson. Or le diamètre de l'érythrocyte est supérieur à celui des petites artérioles, dans lesquelles il doit se faufiler pour permettre une oxygénation raisonnable des tissus. D'où la nécessité de membranes fluides. Ce manque de fluidité s'avère être le grand problème du troisième âge ;

Des régulations très complexes

Les équipes INRA de l'Agrocampus Ouest de Rennes (France) ont montré en 2004 que l'acide myristique augmente l'activité de l'enzyme delta-9 désaturase sur les hépatocytes de rat en culture²³, confirmant un travail antérieur de l'équipe de l'Italien N. Borgese²⁴ (université de Milan) : ce dernier avait mis en évidence dès 1996 le rôle de la N-myristoylation au niveau d'une enzyme du complexe de l'activité delta-9 désaturase.

3- une remarquable augmentation de l'activité de la lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT) est obtenue avec des apports modérés d'acide myristique en sn-2 et d'acide alpha-linolénique en sn-2²⁵. Or, la LCAT est l'enzyme clé de la synthèse du « bon cholestérol » et du

23. Jan S., Guillou H., D'Andrea S., Daval S., Bouriel M., Rioux V., Legrand P. (2004) Myristic acid increases delta6-desaturase activity in cultured rat hepatocytes. *Reprod. Nutr. Dev.*, 44 (2), 131-140.

24. Borgese N., Aggujaro D., Carrera P., Pietrini G., Bassetti M. (1996) A role for N-myristoylation in protein targeting: NADH-cytochrome b5 reductase requires myristic acid for association with outer mitochondrial but not ER membranes. *J. Cell Biol.*, 135 (6, Pt. 1), 1501-1513.

25. Vaysse-Boué C., Dabadie H., Peuchant E., Le Ruyet P., Mendy F., Gin H., Combe N. (2007) Moderate dietary intake of myristic and alpha-linolenic acids increases lecithin-cholesterol acyltransferase activity in humans. *Lipids*, 42 (8), 717-722.

retour du cholestérol des tissus vers le foie en vue de son excrétion sous formes de sels biliaires. L'augmentation de LCAT obtenue est de 152 %.

Il paraît de plus en plus évident qu'un acide myristique en sn-2, dont la synthèse et la concentration sont très contrôlées, fourni à des concentrations correspondant à 1,2 à 1,8 % de l'énergie totale, joue un rôle positif très important dans le métabolisme des lipides.

L'acide palmitique (C16:0)

■ Sources exogènes

L'huile de palme est naturellement très riche en acide palmitique, qui représente de l'ordre de 43 % de ses acides gras. Les huiles d'olive, d'arachide et de maïs en comptent de l'ordre de 10 %. Dans l'huile de tournesol, colza, lin et pépins de raisin, ces valeurs tournent autour de 5 %.

Les matières grasses animales s'avèrent plus riches : les laits de vache, brebis et chèvre apportent 25 % d'acide palmitique. Le lait de femme se distingue par une teneur légèrement plus faible de l'ordre de 20 %.

Enfin, les graisses de structure de la viande et du tissu graisseux qui l'accompagne, sans oublier les graisses de cuisson parfois ajoutées, constituent l'autre source animale d'acide palmitique.

Lait de femme : un acide palmitique en sn-2

Il a été montré qu'une partie de l'acide palmitique du lait de femme est situé en position sn-2 et que cette partie est utilisée de manière plus efficace et sans doute différente par le nourrisson. Libérée sous forme de monoglycéride, elle s'incorpore plus facilement sous forme de micelles et se retrouve relativement à l'abri de la formation de sels de calcium dans un milieu très riche en calcium comme le lait. Cette fraction d'acide palmitique en sn-2 est donc bien mieux absorbée. À noter d'ailleurs qu'il semble, à un niveau moindre cependant, que certaines huiles de palme contiennent également un niveau non négligeable d'acide palmitique en sn-2.

■ Source endogène

Comme nous l'avons déjà évoqué, une longue chaîne continue mène de l'acide acétique en C2 à l'acide palmitique en C16 ; elle constitue le cœur même de la synthèse endogène des lipides. Tout excès d'apport glucidique, au-delà des 600 calories que peuvent stocker foie et muscle, emprunte cette voie et, après une transformation en acide palmitique, est converti en lipides de surcharge métabolique et/ou de réserve.

Si cette plate-forme fonctionne en surcharge, deux conséquences en découlent :

- une augmentation des lipides circulants athérogènes,
- et une synthèse en excès de réserves adipeuses.

Mais ce mécanisme n'est pas pathogène en soi. Il constitue une soupape de sécurité, permettant de répondre aux apports caloriques en excès, en particulier glucidiques. Ce n'est qu'à force de fonctionner en excès qu'il devient pathogène.

Intérêt de l'acide palmitique en nutrition humaine

■ Athérogénicité

Nous n'avons cessé de le répéter : il est important de ne jamais vouloir réduire les acides gras à un portrait statique, mais de toujours les considérer dans leur environnement dynamique, à savoir l'organisme vivant. Une remarquable étude réalisée chez l'Homme par le Canadien Tom Clandinin²⁶ a largement confirmé cette idée de la nécessité d'un environnement « adéquat » pour observer le rôle physiologique « normal » des acides gras. Il a pour cela suivi la synthèse de cholestérol endogène (suivie grâce au deutérium marqué) chez des volontaires âgés de $24 \pm 4,7$ ans, soumis durant 21 jours à quatre régimes différents séparés d'une période de *wash-out* de 21 jours : les quatre régimes étaient formulés de manière à proposer une combinaison de deux apports en acide linoléique et deux apports en acide

26. Clandinin M. T., Cook S. L., Konard S. D., French M. A. (2000) The effect of palmitic acid on lipoprotein cholesterol levels. *Int. J. Food Sci. Nutr.*, 51 (Suppl.), S61–S71.

palmitique différents. Ses résultats ? Très clairement, un apport inférieur à 5–6 % de l'énergie totale (ET) sous forme d'acide linoléique limite considérablement l'efficacité des récepteurs LDL périphériques chez l'Homme ; un taux de 3 % de l'énergie totale n'était pas suffisant pour réguler à la hausse l'activité du récepteur LDL, impliquant également les VLDLs : « *It is apparent from the data presented herein that 18:2 n-6 at 3% energy (i.e. the high 16:0/low 18:2n-6 diet) was not sufficient to up-regulate LDL-receptor activity.* » Ainsi, lorsque l'acide linoléique représente 3 % de l'énergie totale, l'acide palmitique a un effet hypercholestérolémiant ; au-delà de 5–6 % de l'énergie totale sous forme d'acide linoléique, l'acide palmitique perd cet effet.

Ainsi, comme le résume très bien Ramamoorthy dans la publication de travaux menés sur le hamster²⁷, « *l'acide palmitique C16:0 peut être vu comme un acide gras conditionnellement hypercholestérolémique* », mais qui cesse de l'être lorsque le régime amène un minimum de 5 à 6 % de l'énergie totale sous forme d'acide linoléique, taux auquel le récepteur LDL est le plus performant.

Une autre condition semble nécessaire pour éviter toute surchauffe : l'acide palmitique ne doit pas dépasser 8,4 % des acides gras totaux. Au-delà, nous sommes en face d'un problème d'« équilibre-surcharge ».

Lorsque l'acide palmitique représente moins de 8,4 % de l'énergie totale, et sous réserve que le régime comporte par ailleurs les 5 à 6 % de l'énergie qui permettent le fonctionnement optimal du récepteur LDL, l'acide palmitique n'a pas d'effet hypercholestérolémiant.

Dans les conditions physiologiques d'un régime, cet acide gras représente la « colonne vertébrale » des apports qui assurent le besoin primordial qu'est le besoin énergétique.

27. Ramamoorthy L., Gupta S. V., Khosla P. (2000) Effects of exchanging 4 % en between dietary stearic and palmitic acid on hamster plasma lipoprotein metabolism. *Int. J. Food Sci. Nutr.*, 51 (Suppl.), S51–S59.

■ Transduction

Le rôle de l'acide palmitique dans la transduction de signaux cellulaires s'avère bien moins important que celui rempli par l'acide myristique. Les palmitoylations des protéines n'ont lieu qu'en post-transcriptionnel, c'est-à-dire après la synthèse et la sécrétion de la protéine.

■ Rôle métabolique

Lorsque l'acide palmitique représente moins de 8,4 % de l'énergie totale et que l'organisme est dans une situation physiologique (lorsque l'acide linoléique représente 5 à 6 % de l'énergie totale), l'acide palmitique, en plus de son rôle énergétique, joue également un rôle de constituant, en position sn-1, de nombreux phospholipides de structure. Mais c'est surtout la plate-forme de contrôle d'une série de synthèses et transformations (voir encadré).

L'acide palmitique, plate-forme de contrôle d'une série de synthèses et transformations

L'acide palmitique joue un rôle de plate-forme de contrôle d'une série de synthèses et transformations en tant que :

– **substrat unique de l'élongase ELOVL-6** : cette élongase permet et contrôle le passage de l'acide palmitique C16:0 à l'acide stéarique C18:0. À partir du C18, deux voies sont ouvertes :

- la voie des acides gras saturés à très longue chaîne, aboutissant à l'acide lacéroïque C32:0 ;
- la voie de la famille du C18:1 *n*-9, ou voie des oméga-9.

Il s'agit donc une réaction très importante ;

– **substrat de l'élongase ELOVL-5** : de façon relativement aisée, la désaturase delta-9 peut désaturer l'acide palmitique en acide palmitoléique C16:1 *n*-7, acide gras parent de la famille *n*-7, ou oméga-7 (C16:1 *n*-7 → C16:2 *n*-7 → C18:2 *n*-7...) (voir le chapitre dédié aux acides gras mono-insaturés). Il devient ainsi un substrat pour l'élongase ELOVL-5, contournant l'ELOVL-6 : lorsque l'élongase ELOVL-6 est insuffisante, l'élongase

ELOVL-5 permet aussi de contourner la difficulté du passage de l'acide palmitique C16:0 à l'acide stéarique C18:0 par deux autres synthèses :

- la synthèse du C16:1 *n-7 trans* en C18:1 *n-7 trans* qui joue un rôle physiologique en tant qu'acide gras de la famille *n-7 trans* ;
- la synthèse du C16:1 *n-7 cis* en C18:1 *n-7 cis*, ou acide vaccénique, qui semble jouer un rôle plutôt pathologique (voir le chapitre dédié aux acides gras mono-insaturés).

C'est certainement à l'acide palmitique que convient le mieux la citation de René Thom : « *La science ne doit pas être une mutilation considérable de la vérité.* »

ACIDE STÉARIQUE : UNE RUPTURE

L'acide stéarique, acide gras à chaîne longue en C18:0, doit être absolument séparé des autres acides gras à chaîne longue comme l'acide myristique et l'acide palmitique pour de multiples raisons qui tiennent tant à sa synthèse endogène qu'à son métabolisme ou encore à ses rôles pathologiques spécifiques.

Source exogène

Les sources végétales d'acide stéarique sont très peu importantes, car il ne représente qu'une part faible des acides gras : 4,4 % des acides gras de la palme, 2,4 % dans l'olive, 3 % dans l'arachide, 2,2 % dans les pépins de raisin, 2,3 % dans le tournesol, 1,7 % dans le colza, 3,9 % dans le soja. Seule exception, le beurre de cacao dont les acides gras contiennent 36,4 % d'acide stéarique.

Les sources animales sont plus importantes : l'acide stéarique représente 14,6 % des acides gras du lait de vache, 9 % de ceux du lait de brebis, 12,5 % de ceux du lait de chèvre et 5,9 % des acides gras du lait de femme.

Or le besoin le plus élevé en acide stéarique chez l'Homme est sans doute celui correspondant à sa période de plus grande vitesse de croissance en général, et cérébrale en particulier, à savoir celui des premiers mois de la vie, soit 5,9 % de l'énergie totale chez l'Homme.

Pourquoi le mangeur de fromages français ne fait pas d'infarctus et n'a pas d'ostéoporose

Il existe une différence entre la consommation d'acide stéarique sous forme de lait et sous forme de fromage.

Dans la matière grasse lactique, l'acide stéarique C18:0 est en position sn-1, facilement libérable en cas de malabsorption du lactose (formation d'acide lactique), d'absorption conjointe de pain riche en fibres fermentescibles (donnant des acides organiques), de protéolyse et surtout de lipolyse fromagère (responsable de la saveur). L'acide stéarique libéré donnera des savons de calcium, non absorbables, avec la partie du calcium non liée aux phosphopeptides (celle-là, protégée, étant la plus biodisponible). En chiffres, 30 grammes de fromage apportent ainsi de 100 à 450 milligrammes de calcium, permettant de lier 1,35 à 5,6 grammes d'acide stéarique (2,3 % d'énergie totale). L'association de la lipolyse fromagère et des acides organiques provenant de la consommation de pains riches en fibres favorise doublement cette formation de stéarate de calcium, véritable filtre de rétention de l'acide stéarique avant l'excrétion *via* les selles. Ainsi, le mangeur de fromages français ne fait pas d'infarctus, mais ne souffre pas non plus d'ostéoporose. Sur 19 pays, « *Cheese is significantly inversely related to CHD* » (« La consommation de fromage est inversement corrélée au risque cardiovasculaire »), avec une réduction significative du risque de 18 %, comme l'écrivait l'envoyé spécial de la revue *In Health*, Edward Dolnick, dans son article intitulé « Le Paradoxe Français »²⁸.

En revanche, là encore, la position de l'acide gras s'avère primordiale : l'acide stéarique en position sn-2 de certaines margarines modernes est quant à lui totalement absorbé et très athérogène : « *Stearic acid-rich interesterified fat and trans-rich fat raise the LDL/HDL ratio [...] in humans.* » (« Les margarines riches en acide stéarique et les graisses riches en acides gras *trans* augmentent le ratio LDL/HDL chez l'Homme »), comme cela a été démontré par l'équipe de T. Hayes²⁸.

28. Dolnick E. (1990) Le Paradoxe Français. In *Health*, 4, 41–47.

En dehors des matières grasses lactiques, l'autre source d'acide stéarique est la viande, soit *via* son apport de graisses de structure (phospholipides...), soit par son apport de graisses de réserve intramusculaire (graisse persillée du muscle de bœuf par exemple), soit par son apport de graisse périmusculaire facilement accessible au couteau du boucher s'il souhaite dégraisser une pièce (notamment dans la viande de porc). Dans ces conditions, cette source d'acide stéarique reste plutôt mineure.

Qu'en est-il du poisson ? Les poissons, y compris ceux dits gras, apportent peu de lipides (9,8 % de lipides pour 100 grammes dans le maquereau, 13 % dans le saumon, poisson le plus gras) et donc très peu d'acide stéarique : 80 à 85 % des acides gras totaux sont constitués en effet de C14:0, C16:0, C16:1 *n*-7, C18:1 *n*-9, C20:1 *n*-9 et C22 *n*-11 ; l'acide stéarique s'avère donc pratiquement inexistant.

Au total, l'apport actuel en acide stéarique tourne autour de 7 à 8 g/jour de l'énergie totale pour 2 200 kcal quotidiennes aux États-Unis, soit 3,25 % de l'énergie totale (P. Kris-Etherton, AOCS, 2005).

Source endogène

L'acide stéarique dépend exclusivement de l'action de l'élongase ELOVL-6. Or cette élongase est bien particulière : seule élongase dépendant du chromosome 4, elle n'a pas d'autre activité que rendre possible et contrôler la réaction permettant de passer de l'acide palmitique C16:0 à l'acide stéarique C18:0. Cette réaction est par ailleurs très insulino-dépendante et finalement très limitante. Son activité diminue avec l'âge, comme l'a montré l'étude Alphasolénage (présentée dans notre précédent chapitre), qui vise à améliorer les paramètres de santé de patients hospitalisés, âgés de 85 ans en moyenne. Ainsi, la production endogène d'acide stéarique est rigoureusement contrôlée, probablement strictement limitée au seul besoin nécessaire.

29. Sundram K., Karupaiah T., Hayes K. C. (2007) Stearic acid-rich interesterified fat and trans-rich fat raise the LDL/HDL ratio and plasma glucose relative to palm olein in humans. *Nutr. Metab.* (Lond.), 4, 3-12.

Intérêt de l'acide stéarique en nutrition humaine

■ **Athérogénicité**

Traditionnellement, l'acide stéarique était réputé neutre, toute critique étant très mal vue et accueillie, menant des chercheurs à de fausses conclusions. Ainsi, Andrea Bonamone et Scott Grundy³⁰ estimèrent que l'Homme étant capable de désaturer l'acide stéarique C18 en acide oléique réputé neutre, il était donc neutre lui-même. Mais ce postulat se révéla erroné : l'acide oléique exogène ou endogène est loin d'être neutre, comme nous le montrerons dans le chapitre dédié aux acides gras mono-insaturés.

La première étude épidémiologique examinant le rôle d'acides gras saturés spécifiques en relation avec le risque de maladies coronariennes cardiaques chez la femme fut publiée en 1999 par l'équipe de Franck Hu (Département de nutrition et épidémiologie de la Harvard School of Public Health de Boston, États-Unis)³¹. Au regard des résultats, seul l'acide stéarique semble présenter un risque statistiquement significatif : une augmentation de 1 % de la proportion de l'acide stéarique dans l'énergie totale de la diète suffit à accroître de 19 % le risque cardiovasculaire.

Bien que cette donnée ait toujours été confirmée, elle n'en demeure pas moins régulièrement occultée.

■ **Agrégation plaquettaire**

Au cours d'études antérieures, Serge Renaud, qui avait observé les populations du Var, de la Moselle ainsi que des paysans britanniques, avait déjà montré que l'agrégation plaquettaire était très sensible à l'acide stéarique alimentaire, avec un risque d'hyperagrégation (voir

30. Bonamone A., Grundy S. M. (1988) Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. *N. Engl. J. Med.*, 318 (19), 1244–1248.

31. Hu F. B., Stampfer M. J., Manson J. E., Ascherio A., Colditz G. A., Speizer F. E., Hennekens C. H., Willett W. C. (1999) Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 70 (6), 1001–1008.

notre chapitre ultérieur dédié à la biologie des lipides chez l'Homme). Et B. Vessby, de l'Unité de recherche de nutrition clinique d'Uppsala (Suède), l'avait confirmé.

■ Action fibrinogène

En 2005, au cours d'un symposium AOCS (American Oil Chemists' Society), William Kannel, après 35 ans de réflexions et de suivi de la population de Framingham (Massachusetts, États-Unis), avait insisté sur le rôle du fibrinogène, une protéine du plasma sanguin qui se transforme en fibrine lors de la coagulation. Un rôle qu'il décrit comme très important, le plus fondamental parmi les facteurs hémostatiques associés au développement excessif de maladies cardiovasculaires. Une augmentation d'une seule déviation standard du taux de fibrinogène suffit à augmenter le risque cardiovasculaire de 24 à 32 %. Or le fibrinogène s'avère très sensible au taux d'acide stéarique alimentaire (T. Tholstrup, AOCS, 2005).

■ Prise de poids

Une étude d'une équipe germanique, parue dans la revue *Public Health Nutrition*³², a apporté des arguments définitifs quant au rôle de l'acide stéarique dans la prise de poids. Afin de mesurer les effets respectifs des acides gras alimentaires sur les changements de poids, les chercheurs ont mené une étude prospective sur plus de 20 000 personnes (9 182 hommes et 10 867 femmes) âgées de 35 à 64 ans, suivies en moyenne 6,5 ans. Cette cohorte fut appelée la *Heidelberg Cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. Des résultats spectaculaires furent observés, à savoir une corrélation positive entre la consommation d'acide stéarique (en grammes par jour) et l'augmentation de poids corporel, tant chez l'homme que chez la

32. Nimptsch K., Berg-Beckhoff G., Linseisen J. (2010) Effect of dietary fatty acid intake on prospective weight change in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Public Health Nutr.*, 13 (10), 1636–1646.

femme. Cette corrélation n'existe pas avec l'acide palmitique. Selon les résultats, 10 grammes d'acide stéarique quotidiens, consommés en lieu et place de leur équivalent énergétique de glucides, entraîneraient une prise de poids de 3 à 4 %, quel que soit le sexe.

■ Circulation cérébrale du SAME

Le SAME (acronyme de *Stearic Acid Methyl Ester*, ou ester méthylique de l'acide stéarique en français) est un puissant vasodilatateur, dont l'action est indépendante de l'endothélium et d'efficacité supérieure à l'oxyde nitrique NO, comme l'explique Hung W. (Kevin) Lin de l'université de Miami (États-Unis) dans une publication de 2015³³. Il y décrit notamment les effets bénéfiques d'esters méthyliques d'acide stéarique (et palmitique) en ce qui concerne la neuroprotection, ainsi que les propriétés de vasodilatation au niveau cérébral face à l'ischémie cérébrale. L'estérification méthylique d'acides gras n'est pas très répandue dans la nature, mais semble donc avoir une activité biologique neuroprotectrice/vasodilatatrice.

■ Acide gras parent d'acides gras à très longue chaîne

L'acide stéarique, dont la synthèse est si rigoureusement régulée, contrôle la synthèse d'une longue série de douze acides gras, allant du C20:0 au C32:0, appelés acides gras à très longue chaîne.

■ Acide gras parent de la famille du C18:1 n-9 ou oméga-9

L'acide stéarique est également le point de départ, « l'acide gras parent » de la famille du C18:1 n-9 et, après lui, de tous les acides gras de la famille n-9 qui en découlent. La famille oméga-9 est l'outil principal d'une suppléance endogène de la famille linoléique en situation de carence.

33. Lee R., Goyanes Vasquez J., Couto e Silva A., Klein D., Valido S., Chen J., Lerner F., Neumann J., Wu C., Lin H. W. (2016) Fatty acid methyl esters as a potential therapy against cerebral ischemia. *OCL*, 23 (1), D108.

En situation de carence :

C18:1 ω9 (oléique) → C18:2 ω9 → C20:2 ω9 → C20:3 ω9

Par opposition à la voie en situation normale :

C18:1 ω9 (oléique) → C20:1 ω9 (eicosénoïque) → C22:1 ω9 (éru-
cique) → C24:1 ω9 (nervonique)

En conclusion, souvent mal étudié et très soigneusement régulé quant à sa source endogène, l'acide stéarique devrait être l'acide gras saturé dont les sources exogènes sont les mieux contrôlées, et l'apport abaissé autour de 2,6 % de l'énergie totale chez l'Homme et 5,9 % chez le nouveau-né.

ACIDES GRAS À TRÈS LONGUE CHAÎNE : C20:0 À C32:0

Les acides gras à très longue chaîne comprennent les acides gras comportant de 20 à 32 atomes de carbone. On distingue la première série (de 20 à 26 atomes de carbone) de la seconde série (de 26 à 32 atomes de carbone).

La première série : de 20 à 26 atomes de carbone

La première série des acides gras saturés à longue chaîne compte notamment dans ses rangs l'acide arachidique C20:0, l'acide béhénique C22:0, l'acide lignocérique C24:0, l'acide cérotique C26:0. Ils sont d'ailleurs mieux connus sous leur forme mono-insaturée que sous leur forme saturée. On peut les trouver à l'état de traces dans certaines huiles végétales, comme l'huile de palme, jusqu'au C24:0.

La découverte de l'élongase ELOVL-1 et de son rôle dans l'élongation des acides gras C22 à C26 saturés et mono-insaturés a permis de mieux comprendre cette série. Ces connaissances ont notamment été le fruit de l'étude d'une maladie génétique appelée l'adréno-leucodystrophie, qui se manifeste par une démyélinisation progressive du système nerveux central ou une insuffisance surrénale périphérique : l'huile dite de Lorenzo (du nom de l'enfant malade pour lequel les parents ont « inventé » ce mélange guérisseur), un mélange 4:1

d'acides oléique et érucique, semble en effet prévenir les signes de la maladie chez l'enfant porteur de cette anomalie génétique³⁴.

La seconde série : de 26 à 32 atomes de carbone

Cette seconde série comporte l'acide cérotique C26:0 (acide terminal de la première série et point de départ de la seconde), l'acide montanique C28:0, l'acide mélissique C30:0 et l'acide lacéroïque (C32:0). Ici encore, le rôle d'une élongase, en l'occurrence l'ELOVL-4, vient d'être découvert. L'ELOVL-4 est une élongase d'acide gras impliquée spécifiquement dans la voie de biosynthèse d'acides gras à très longue chaîne (VLC de longueur de chaîne ≥ 26 atomes de carbone) dans la rétine, le cerveau, la peau, la glande de Meibomius (glande sébacée située dans l'épiderme des paupières) et les testicules : de cette élongase dépend la réaction qui permet de passer du C26 au C28 et au-dessus, dans la rétine ou les testicules pour les acides gras insaturés, et dans le cerveau et la peau pour les acides gras saturés.

Une mutation de cette enzyme a été décrite, responsable de la maladie de Stargard, mutation homozygote avec un impact sur le système nerveux central entraînant convulsions, retard intellectuel, quadriplégie et mort.

La seconde série reste nettement moins connue. Ces acides gras ne sont plus retrouvés au niveau des triglycérides ou des phospholipides, mais au niveau des cérides ou de lipides complexes comme les sphingolipides.

Les cérides forment la majeure partie des cires animales (par exemple : cire d'abeille, lubrifiant de la peau des Mammifères), végétales (cires de la cuticule des feuilles) et des mycobactéries (dont celle responsable de la tuberculose). Elles jouent peu de rôles sur le plan

34. Moser H. W., Raymond G. V., Lu S. E. et al. (2005) Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's oil. *Arch. Neurol.*, 62, 1073–1080.

nutritionnel, mais participent à l'imperméabilité et à la résistance aux agressions externes.

Les sphingolipides, lipides complexes dérivés de la molécule de sphingosine (par liaison du carboxyle de l'acide gras sur le groupe-ment NH_2 de la sphingosine), sont présents entre autres dans les membranes plasmiques. Ils sont par exemple les constituants principaux de la gaine de myéline. Les sphingolipides jouent un rôle très important au niveau du système nerveux central, mais restent encore mal connus. Ils ne posséderaient qu'un lien indirect avec la nutrition. La présence de taux élevés de C28:0 (et d'acide eicosanoïque C20:0) au niveau des sphingolipides a été retrouvée³⁵.

En conclusion, il devient de plus en plus indispensable de reconsidérer le monde des acides gras saturés. S'il ne fallait retenir que deux choses essentielles, ce serait :

- le rôle physiologique majeur de l'acide palmitique en conditions physiologiques, à savoir avec moins de 8,4 % de l'apport énergétique total (exogène + endogène) associé à un apport en acide linoléique de 5 à 6 % de l'apport énergétique total ;
- et le rôle très régulé de l'acide stéarique endogène, très probablement pathogène dès lors qu'il représente plus de 2,61 % de l'apport énergétique total.

35. Hopiavuori B. R., Bennett L. D., Brush R. S., Van Hook M. J., Thoreson W. B., Anderson R. E. (2016) Very long-chain fatty acids support synaptic structure and function in the mammalian retina. *OCL*, 23 (1), D113.

» À retenir

Les acides gras saturés sont des chaînes hydrocarbonées saturées, comptant de 4 à 32 atomes de carbone, dont la synthèse est finement régulée.

Les acides gras courts (C4:0 et C6:0) sont caractéristiques des matières grasses animales qui représentent leur source exogène majeure. En outre, une partie du lactose absorbé et non digéré est transformé par des bactéries coliques en acides organiques, qui donneront des acides gras courts : c'est la seule source d'acides butyrique (C4:0) et caproïque (C6:0) du nourrisson. Ils sont absorbés directement par un circuit court appelé le système porte, menant directement au foie. Ils permettent ainsi à l'organisme de bénéficier d'une source énergétique hautement digestible, dont l'oxydation fournirait également un apport de corps cétoniques.

Concernant les acides gras moyens (C8:0, C10:0 et C12:0) : si les huiles de coco et de palmiste en contiennent, leur source naturelle la plus classique dans nos régimes alimentaires est le beurre. L'acide décanoïque (C10:0) pourrait avoir un rôle anticonvulsivant et l'acide laurique (C12:0) un rôle protecteur lors d'inflammation et d'agrégation plaquettaire.

Les acides gras longs (C14:0 et C16:0) représentent un carrefour avec une fonction commune : celle de plate-forme énergétique de l'organisme humain. Tout excès d'apport glucidique, au-delà des 600 calories que peuvent stocker foie et muscle, emprunte cette voie et, après une transformation en acide palmitique, est converti en lipides de surcharge métabolique et/ou de réserve.

L'acide myristique (C14:0) consommé dans nos régimes occidentaux provient surtout des laits de Mammifères, dans lesquels il se trouve préférentiellement en position sn-2 des triglycérides. Il peut également être synthétisé par l'organisme. Les rôles de l'acide myristique sont progressivement dévoilés : myristoylation de certaines protéines qui représente une étape indispensable à leur fonction dans la transduction de signaux cellulaires essentiels, réduction du risque cardiovasculaire, augmentation de la fluidité des membranes érythrocytaires. Pourtant, des résultats erronés continuent de lui coller à la peau (comme sa soi-disante athérogénicité).

L'acide palmitique (C16:0), présent dans les laits de Mammifères et l'huile de palme notamment, n'est pas hypercholestérolémiant à une teneur inférieure à 8,7 % de l'énergie totale (sous réserve que le régime comporte par ailleurs les 5 à 6 % de l'énergie sous forme de C18:2 permettant le fonctionnement optimal du récepteur LDL), joue un rôle plus discret que l'acide myristique dans la transduction de signaux cellulaires (palmitoylations) et sert surtout de substrat à deux élongases.

L'acide stéarique (C18:0) doit être considéré comme une rupture, un acide gras distinct des acides gras longs pour de multiples raisons, qui tiennent tant à sa synthèse endogène qu'à son métabolisme ou encore à ses rôles pathologiques. Principalement consommé via des sources animales, il est également produit par l'organisme, sous l'action de l'élongase ELOVL-6 qui lui est spécifiquement dédiée. Très athérogène (une augmentation de 1 % de la proportion de l'acide stéarique dans l'énergie totale de la diète suffit à accroître de 19 % le risque cardiovasculaire), il influencerait sur l'agrégation plaquettaire, posséderait une action fibrinogène et serait impliqué dans la prise de poids. L'estérification méthylique d'acides gras, peu répandue dans la nature, aurait une activité biologique neuroprotectrice/vasodilatatrice. Enfin, l'acide stéarique est l'acide gras parent d'acides gras à très longue chaîne, et de la famille du C18:1 n-9 ou oméga-9. Il est ainsi le parent de la série polyinsaturée en n-9, menant au C20:3 n-9, premier exemple de lipogenèse de novo compensatrice décrit dès 1966.

Les acides gras à très longue chaîne (C20 à C32) sont eux-mêmes sous-classés en une première série (de 20 à 26 atomes de carbone) et une seconde série (de 26 à 32 atomes de carbone). Ils demeurent encore mal connus, notamment ceux de la seconde série que l'on ne retrouve non pas au niveau des triglycérides ou des phospholipides, mais au niveau des cérides ou de lipides complexes comme les sphingolipides.

3

Acides gras mono-insaturés (oléique, palmitoléique et myristoléique) et leurs dérivés

- › *L'acide oléique se trouve-t-il uniquement dans l'huile d'olive ?*
- › *Notre organisme est-il capable de fabriquer de l'acide oléique ?*
- › *La consommation d'acide oléique à haute dose représente-t-elle un danger ?*
- › *Quelle différence entre les acides palmitique et palmitoléique ?*
- › *Où trouve-t-on de l'acide myristoléique ?*
- › *Le tissu adipeux contrôlerait-il notre poids ?*
- › *L'acide érucique autrefois contenu dans le colza est-il dangereux ?*
- › *Quel rapport entre acides gras et inflammation ?*

Dès les années 1955–1960, comme nous l'avons vu dans le premier chapitre consacré au besoin en lipides, J. Mead avait décrit la famille oléique en $n-9$ et la famille palmitoléique en $n-7$. Pourtant, pendant quelque 40 ans, à de rares exceptions près (pédiatres et néonatalogues)

peu de spécialistes des lipides s'intéressèrent à la famille palmitoléique. Le temps est venu de tenter de proposer une vision d'ensemble des quatre familles d'acides gras mono-insaturés en *cis* ou *trans*, à savoir :

- la famille oléique en *n-9*, dont l'acide gras parent est l'acide oléique C18:1 *cis* ;
- la famille palmitoléique en *n-7 cis*, dont l'acide gras parent est l'acide palmitoléique C16:1 *n-7 cis* ;
- la famille myristoléique en *n-5*, dont l'acide gras parent est l'acide myristoléique C14:1 *n-5 cis* ;
- et la famille palmitoléique *trans*, dont l'acide gras parent est l'acide palmitoléique C16:1 *n-7 trans*.

En effet, comme nous le verrons, ces familles s'avèrent responsables d'effets biologiques majeurs.

LA FAMILLE OLÉIQUE EN *N-9* (INSATURATION DE TYPE *CIS*)

Classification de J. Mead

Famille oléique

C18:0 → **C18:1** → C18:2 ⇒ C20:2 → C20:3... ? *n-9* (ω 9)

⇒ Élongation

→ Désaturation

L'acide oléique est le plus abondant des acides gras mono-insaturés à chaîne longue dans notre organisme. Sa formule chimique brute est $C_{18}H_{34}O_2$ (ou $CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7COOH$). La particularité de l'acide oléique C18:1 *n-9* repose sur l'importance de sa source alimentaire, au regard des synthèses endogènes possibles. Son caractère soi-disant neutre, autorisant par conséquent des apports sans limite de 10 à 20 % de l'énergie totale, s'avère être une profonde erreur : sur le plan biologique, l'acide oléique est très contrôlé et forme la base de l'une des régulations les plus importantes en biochimie nutritionnelle.

Les sources exogènes d'acide oléique

La source la plus traditionnelle d'acide oléique est l'huile d'olive, qui contient 72 à 73 % d'acide oléique, suivie par le colza (60 %), l'arachide (46 %), le tournesol oléique³⁶ (80 à 92 %) et l'huile d'argan (45 %), ainsi que l'huile de palme (39 %). Il existe bien entendu d'autres sources d'usage moins courant.

La matière grasse du lait apporte de 22 à 29 % d'acide oléique, selon les saisons.

Ainsi, l'acide oléique exogène est-il l'acide gras le plus répandu dans la nature. On ne connaît qu'une seule situation où son apport, ou une cinétique de son métabolisme, se révèle sans doute insuffisant : la meibomite, une inflammation des glandes de Meibomius situées dans l'épaisseur de la paupière et en charge de fabriquer le meibum, la couche lipidique des larmes qui permet d'éviter leur trop rapide évaporation. Cette pathologie, qui se caractérise par un écoulement lacrymal et une atteinte chez les personnes très âgées de l'intégrité du bord de la paupière (décrit par Ntambi), peut être enrayerée ou guérie par un apport d'acide oléique exogène, mais non par l'acide oléique endogène, ce qui suppose l'existence d'un circuit ciblé différentiel particulier.

Les sources endogènes d'acide oléique

L'acide oléique est non seulement l'acide gras le plus répandu dans la nature, mais c'est également celui dont la synthèse endogène a été la plus étudiée.

L'acide oléique provient de la désaturation en delta-9 de l'acide stéarique : C18:0 → C18:1 *n*-9.

36. La différence entre le tournesol oléique et le tournesol classique est la composition en acides gras de l'huile : comprise entre 15 et 25 % pour le tournesol classique, la teneur en acide oléique atteint des valeurs de 80 à 92 % pour les variétés oléiques.

La désaturation en *cis*, située sur le neuvième carbone d'une chaîne qui en compte 18, est donc équidistante des deux extrémités de la molécule, ce qui en fait une désaturation pivot.

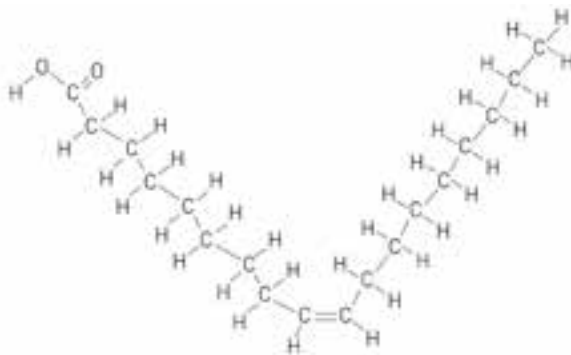


Figure 8 | Acide oléique.

Longtemps, la régulation de cette désaturation en delta-9, particulièrement sensible à l'insuline, a été l'objet de nombreux travaux, sans prendre en compte qu'elle succédait à l'élongation de l'acide palmitique C16:0 → C18:0, strictement dépendante de l'élongase ELOVL-6. Or, cette élongation est également insulino-dépendante chez l'Homme. La synthèse endogène de l'acide oléique est donc doublement contrôlée.

Voies métaboliques de la famille oléique

Il existe au moins deux voies métaboliques de la famille oléique : une voie principale et une voie de suppléance.

■ La voie principale

La voie métabolique principale de la famille des acides gras mono-insaturés en *n-9* mène du C18:1 *n-9* au C20:1 *n-9* (acide gondoïque), au C22:1 *n-9* (acide érucique) et enfin au C24:1 *n-9* (acide nervonique) par une série d'élongations successives :

C18:1 ω9 (oléique) C20:1 ω9 (gondoïque) C22:1 ω9 (érucique)
C24:1 ω9 (nervonique).

À propos de l'acide nervonique

L'acide nervonique est connu depuis les années 1965–1970 comme étant le cinquième acide gras en poids dans le cerveau :

- 1^{er} = acide oléique,
- 2^e = acide arachidonique ($\omega 6$),
- 3^e = DHA ($\omega 3$),
- 4^e = acide adrénique ($\omega 6$),
- 5^e = acide nervonique ($\omega 9$).

L'ignorance absolue de cette voie par nombre de spécialistes des lipides, en dehors des néonatalogues et de certains neurologues, conduisit la communauté « scientifique » à l'effarante explosion d'un principe de précaution reposant uniquement sur les études de nutrition animale et dénonçant de ce fait « une toxicité de l'acide érucique et de l'acide nervonique » dans les années 1970–1975 (voir encadré page suivante) ! Vingt ans plus tard, seule la scientifique canadienne Joyce Beare-Rogers fit acte de repentance et reconnut s'être trompée.

Mais il fallut encore attendre 20 ans pour qu'une étude sérieuse sur les effets des acides gras mono-insaturés à longue ou très longue chaîne soit publiée³⁷ : « *Nos résultats suggèrent une association inverse entre la teneur des globules rouges en C22:1 n-9, mais non en C20:1 n-9, en C18:1 n-9, ou C24:1 n-9, et le risque de maladies coronariennes, après une correction de Bonferroni, dans l'analyse dite Physicians' Health Study.* »

Ainsi, paradoxalement, la voie principale, menant exclusivement à des acides gras mono-insaturés à très longue chaîne (C24:1 n-9), a été reconnue bien plus tard que la voie de suppléance, en principe secondaire, de la famille oléique.

37. Matsumoto C., Matthan N. R., Lichtenstein A. H., Gaziano J. M., Djoussé L. (2013) Red blood cell MUFAs and risk of coronary artery disease in the Physicians' Health Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 98 (3), 749–754.

À propos de l'acide érucique

La méconnaissance de l'acide érucique entraîna quelques « délires », comme par exemple la polémique à propos de la présence de cet acide gras dans le colza et les graines de moutarde. En effet, l'acide érucique avait été considéré comme toxique dans les années 1960 suite à des travaux menés sur l'animal. Il s'est ensuivi un énorme effort de recherche sur la sélection de variétés pauvres en acide érucique pour l'alimentation humaine (variétés de colza dites « double zéro », qui affichent une teneur en acide érucique inférieure à 2 % de la fraction lipidique et, accessoirement, une teneur en glucosinolates inférieure à 20 micromoles par gramme). L'acide érucique ne restaura son image que le jour où on lui reconnut une efficacité réelle dans le traitement préventif de l'adrénoleucodystrophie, une pathologie qui se manifeste notamment par une démyélinisation progressive du système nerveux central ou une insuffisance surrénale.

■ La voie de suppléance

La voie de suppléance de synthèse endogène des acides gras polyinsaturés de la famille oléique, très bien décrite par Mead, conduit :

- du C18:1 *n*-9 au C18:2 *n*-9 grâce à une désaturation en delta-6,
- puis du C18:2 *n*-9 au C20:2 *n*-9 grâce à une élongation due à l'ELOVL-5,
- et enfin du C20:2 *n*-9 au C20:3 *n*-9 grâce à une désaturation en delta-5.

Elle aboutit ainsi au C20:3 *n*-9 delta-5 ou triène de Mead, capable de suppléer dans certains cas à des fonctions de l'acide arachidonique (C20:4 *n*-6, delta-5). Ce mécanisme de suppléance permet à l'organisme, dans un premier temps, de parer, plus ou moins, à un apport insuffisant en acide linoléique (acide gras parent de l'acide arachidonique), par exemple pour des rôles uniquement structurels. Mais ce remplacement demeure partiel et imparfait : si le triène de Mead peut contribuer à une fluidité de la membrane quasi identique à celle conférée par l'acide arachidonique, il ne peut en revanche

remplir le rôle de précurseur de prostaglandines³⁸, également rempli par l'acide arachidonique.

Voie de suppléance ou voie à fonctionnalité propre ?

Les enseignements des travaux de C. L. Curtis

Dans les années 2000, C. L. Curtis travailla sur un modèle animal d'arthrite dégénérative. Le problème observé : les chondrocytes (cellules composant le cartilage) et les membranes synoviales articulaires, soumises à un stress mécanique fréquent, se comportent comme des « *Resident ProDrug* » (réserves internes de médicaments), prêtes à s'enflammer au moindre traumatisme. En effet, l'acide arachidonique assure la fluidité articulaire mais, revers de la médaille, intervient également dans l'inflammation. D'où l'idée de le « remplacer » par le triène de Mead (C20:3 *n*-9) qui pourrait ainsi assurer « une fluidité membranaire équivalente » à celle offerte par l'acide arachidonique, mais avec un risque moindre de « poussée inflammatoire ».

Ces travaux constituent peut-être un élément de réponse à une question longtemps posée : pourquoi, même avec des régimes très riches en acide linoléique, le triène de Mead ne disparaissait jamais complètement ? En effet, le rapport C20:3 *n*-9/C20:4 *n*-6 (triène de Mead/acide arachidonique), témoin d'une insuffisance d'apport en acide linoléique, peut varier de 0,04 à 10, ces valeurs extrêmes signant en général la proximité du décès. Les travaux de Curtis permettent d'envisager que le C20:3 *n*-9 pourrait jouer un rôle propre dans certaines membranes, à de très petites quantités. Et ce n'est que lors d'une carence en acide linoléique, associée souvent à un régime trop glucidique (hyperinsulinémie), que sa synthèse explose au-delà du taux basal. Ainsi, cette seconde voie endogène ne serait pas seulement une voie de suppléance, mais une seconde voie à fonctionnalité propre, capable d'exploser pour tenter de résoudre les problèmes posés par une carence en acide linoléique.

38. Médiateur lipidique qui agit entre autres sur les plaquettes, l'endothélium, l'utérus et les mastocytes.

Intérêt de l'acide oléique et de ses dérivés en nutrition humaine « vraie »

Ces vingt dernières années, deux courants contradictoires se sont affrontés :

- un courant défendu par Andrea Bonanome et le Pr Scott Grundy dans un premier temps³⁹ : selon eux, face aux problèmes cardiovasculaires, l'acide oléique est parfaitement neutre et peut donc constituer une variable d'adaptation, jusqu'à être consommé à des niveaux très élevés atteignant 20 à 25 % de l'apport énergétique, soit 90 à 100 g/jour. Cinq ans plus tard, le Pr Scott Grundy reconnaissait partiellement son erreur et recommandait que l'acide oléique ne représente pas plus de 16,5 % de l'apport énergétique total, dans l'attente d'études plus approfondies ;
- un autre courant s'appuyant sur les travaux de D. H. Blankenhorn de l'Atherosclerosis Research Institute (Los Angeles, États-Unis) qui, dès 1990, montrait, directement chez l'Homme grâce à une série de coronarographies, que le risque de nouvelles lésions d'athérosclérose évolue selon une courbe en U en fonction de la consommation d'acide oléique : le risque de lésions est réduit de 70 % (risque relatif de 0,3) par rapport aux sujets témoins quand l'acide oléique représente de 9,9 à 12,3 % de l'énergie totale, alors qu'il est multiplié presque par 5 (risque relatif de 4,9) lorsque l'acide oléique représente plus de 12,3 % de l'énergie totale, et plus particulièrement lorsqu'il dépasse 16 % de l'énergie totale (surmortalité métabolique)⁴⁰.

L'explication de cet effet pathologique de l'acide oléique lorsqu'il dépasse un certain taux fut apportée, au terme de très longues études, par Lawrence L. Rudell et son équipe (faculté de médecine de

39. Bonanome A., Grundy S. M. (1988) Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. *N. Engl. J. Med.*, 318 (19), 1244–8.

40. Blankenhorn D. H., Johnson R. L., Mack W. J., el Zein H. A., Vailas L. I. (1990) The influence of diet on the appearance of new lesions in human coronary arteries. *JAMA*, 263 (12), 1646–1652.

Winston-Salem, Caroline du Nord, États-Unis)⁴¹ : « *L'enrichissement du centre de la particule LDL en oléate de cholestérol accroît les liaisons avec les protéines-glycans de la paroi artérielle et favorise l'artériosclérose.* »

Les travaux de D. H. Blankenhorn, ainsi que ceux de Chisa Matsumoto et Luc Djoussé cités plus haut, incitent à la prudence quant à des régimes alimentaires apportant un taux d'acide oléique supérieur à 12,5 % de l'énergie totale, et particulièrement lorsque ce taux dépasse 16 % de l'énergie totale. Il est probable qu'à de telles valeurs, la synthèse d'acide érucique, seul acide gras de cette série qui soit protecteur vis-à-vis du risque coronarien, soit bloquée.

Syndrome dysglycémique du troisième âge

Une expérience récente, à savoir l'étude française dite Alphalinolénage (de 2009 à 2011, 188 patients hospitalisés au département gériatrique de l'hôpital francilien Émile-Roux, France) que nous avons déjà présentée, a permis de constater que 63 % des hommes et 46 % des femmes âgés de 85 ans souffraient d'un syndrome dysglycémique, favorisé par un apport lipidique insuffisant (49 g/jour), compensé par un apport glucidique⁴². Cette situation déclenche une lipogenèse *de novo* : l'acide stéarique C18:0 augmente de 18 %, l'acide palmitoléique C16:1 *n-7* bondit de +37 % et l'acide oléique C18:1 *n-9* gagne 7,3 %. Cette lipogenèse compensatoire est réalisée à partir de glucides. Mais, à cet âge avancé, l'activité de l'élongase ELOVL-6, responsable de l'élongation de l'acide palmitique C16:0 en acide stéarique C18:0, est réduite. Aussi, afin de contourner l'obstacle de l'ELOVL-6, l'acide palmitoléique prend le relais.

41. Melchior J. T., Sawyer J. K., Kelley K. L., Shah R., Wilson M. D., Hantgan R. R., Rudel L. L. (2013) LDL particle core enrichment in cholesteryl oleate increases proteoglycan binding and promotes atherosclerosis. *J. Lipid Res.*, 54 (9), 2495–2503.

42. Henry O., Combe N., Vaysse C., Lopez C., Driss F., Fonseca I., Simon N., Le Guillou C., Masselin-Silvin S., David J.-P., Mendy F. (2015) Metabolic disorders and blood fatty acids status in hospitalized very old patients: Part I of the Alpha-linolenage study. *OCL*, 22 (3), D305.

LA FAMILLE PALMITOLÉIQUE *N*-7 (INSATURATION DE TYPE *CIS*)

Classification de J. Mead

Famille palmitoléique

C16:0 → **C16:1** → C16:2 ⇒ C18:2 → C18:3 ⇒ C20:3 → C20:4 *n*-7

⇒ Élongation

→ Désaturation

L'acide palmitoléique, de formule chimique brute $C_{16}H_{30}O_2$ (ou $CH_3(CH_2)_5CH=CH(CH_2)_7COOH$), est également appelé acide *cis*-palmitoléique. Bien que décrite dès 1955–1960 par J. Mead, en même temps que la famille oléique, la famille palmitoléique en *n*-7 restera pendant près de 40 ans quasi ignorée, en dehors des néonatalogues et des spécialistes des mucoviscidoses. L'acide palmitoléique est donc l'acide gras parent de la famille palmitoléique en *n*-7 *cis*.

Source exogène d'acide palmitoléique

L'acide palmitoléique est peu répandu. Les deux sources végétales les plus conséquentes sont l'huile de noix de macadamia (26 % des acides gras) et l'huile d'avocat (7,3 %). On en trouve également des traces dans l'huile de palme et de colza.

La seule source exogène notable est en réalité la matière grasse lactique, dans laquelle l'acide palmitoléique représente 2,6 % des acides gras.

Source endogène d'acide palmitoléique

À l'inverse de l'acide oléique, la quasi-totalité de l'acide palmitoléique est d'origine endogène. Il provient de la désaturation en delta-9 de l'acide palmitique C16:0, sous l'action de la même désaturase que celle désaturant l'acide stéarique C18:0 en acide oléique C18:1 *n*-6. Cette désaturation s'avère également insulino-dépendante. Il existe une relation entre les concentrations en acide palmitoléique et palmitique qui ne semble pas être seulement le fruit du hasard :

la proportionnalité d'un facteur 10 entre les deux acides gras laisse entrevoir une régulation parallèle.

Voies métaboliques de la famille palmitoléique

Deux voies métaboliques de la famille palmitoléique coexistent : une voie principale et une voie secondaire.

■ **La voie principale**

La voie principale est celle des acides gras polyinsaturés endogènes en $n-7$, qui fut décrite par J. Mead en 1955–1960. Elle permet le passage :

- du C16:1 $n-7$ au C16:2 $n-7$ par une désaturation en delta-6 ;
- puis du C16:2 $n-7$ par une élongation (grâce à ELOVL-5) pour aboutir au C18:2 $n-7$, avant une désaturation en delta-5 qui permet d'aboutir au C18:3 ($n-7$) ;
- une élongation (toujours grâce à l'ELOVL-5) aboutit au C20:3 $n-7$;
- enfin, c'est sans doute une seconde désaturation en delta-6 qui permet d'aboutir au C20:4 $n-7$, comme pour la série ($n-3$).

La particularité de cette voie principale est d'échapper complètement à la régulation de l'élongase ELOVL-6, qu'elle contourne.

Identification du C22:4 $n-7$

En chromatographie en phase gazeuse (CPG), technique qui permet de séparer des molécules d'un mélange, le C22:4 $n-7$ migre avec l'acide arachidonique, dont il a été longtemps difficile de le séparer sur le plan analytique. Par la suite, notre expérience montra que son taux s'avère particulièrement sensible aux carences en oméga-3, combinées à celles en oméga-6.

■ **La voie secondaire**

La voie secondaire débute par une élongation permettant la synthèse de l'acide *cis*-vaccénique C18:1 $n-7$ à partir de l'acide

palmitoléique C16:1 *n-7 cis*. Comme dans la voie principale, l'élongase ELOVL-6 est contournée. En revanche, l'acide *cis*-vaccénique s'est révélé toxique (alors que sa version *trans*, le C18:1 *n-7 trans*, a un effet bénéfique comme nous le verrons plus loin !) : le travail de J. H. Wu et R. N. Lemaitre (Département de médecine cardiovasculaire, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, États-Unis) publié en 2011 dans *The American Journal of Clinical Nutrition*⁴³, a montré qu'il était associé à un risque élevé de crise cardiaque chez l'Homme (risque plus de sept fois plus élevé après un ajustement multivariable). Nous y reviendrons dans notre chapitre dédié aux acides gras *trans*.

Intérêt du palmitoléique en nutrition humaine

Pendant 40 ans, l'acide palmitoléique n'a suscité l'intérêt que des seuls néonatalogues et spécialistes de la mucoviscidose. Chez le fœtus, il avait été observé qu'à la 32^e semaine, le C16:1 *n-7* représente 6,5 % des acides gras, contre seulement 3,1 % dans le même temps dans le sang maternel. Chez sept adolescents souffrant de mucoviscidose, la concentration sanguine en acide palmitoléique C16:1 *n-7* représentait 6,3 % des acides gras totaux.

Ce n'est qu'en 2013 qu'une explication fut enfin proposée par K. M. Macrae *et al.* (Département de signalisation cellulaire et d'immunologie du Sir James Black Centre, université de Dundee, Royaume-Uni) dans un article publié dans le *Journal of Lipid Research*⁴⁴ : « Une surcharge lipidique au niveau du muscle squelettique déclenche un syndrome inflammatoire qui est limité et

43. Wu J. H., Lemaitre R. N., Imamura F., King I. B., Song X., Spiegelman D., Siscovick D. S., Mozaffarian D. (2011) Fatty acids in the de novo lipogenesis pathway and risk of coronary heart disease: The Cardiovascular Health Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 94 (2), 431–438.

44. Macrae K., Stretton C., Lipina C., Blachnio-Zabielska A., Baranowski M., Gorski J., Marley A., Hundal H. S. (2013) Defining the role of DAG, mitochondrial function, and lipid deposition in palmitate-induced proinflammatory signaling and its counter-modulation by palmitoleate. *J. Lipid Res.*, 54 (9), 2366–2378.

contre-régulé par l'acide palmitoléique. » Dans les deux cas (fœtus et malade atteint de mucoviscidose), on comprend l'intérêt de cette contre-régulation : l'enfant souffrant de mucoviscidose lutte pour accroître la fluidité du mucus qui obstrue ses bronches en augmentant la concentration d'acide palmitoléique (plus fluide que l'acide palmitique) ; le fœtus a des besoins énormes en acide palmitique et accroît en parallèle les concentrations d'acide palmitoléique pour se protéger.

En parallèle était progressivement décrit le rôle de l'acide palmitoléique dans la lipogenèse *de novo* à partir de glucides, contournant la régulation de l'élongase ELOVL-6, mais protégeant aussi le muscle squelettique d'une surcharge lipidique et véritable marqueur d'une lipogenèse hépatique.

Mais c'est un troisième rôle, en l'occurrence la description de l'acide palmitoléique comme une nouvelle « lipokine », hormone lipidique reliant le tissu adipeux au métabolisme systémique, par l'équipe américaine de la Harvard School of Public Health de Boston comprenant H. K. Cao et G. S. Hotamisligil⁴⁵, qui a fait exploser l'intérêt porté à l'acide palmitoléique. Ainsi, le tissu adipeux pourrait avoir un impact direct sur l'homéostasie métabolique de l'organisme par le biais de sa composition et de sa sécrétion d'acides gras. La suite des travaux n'a pas tout à fait répondu aux attentes. Si le terme de lipokine reste contesté, un rôle très important de l'acide palmitoléique est reconnu. Et comme nous le verrons plus loin, la dissociation entre les effets physiologiques opposés des formes *cis* et *trans* de l'acide palmitoléique (et de l'acide vaccénique *n*-7) a ouvert un très important chapitre.

45. Cao H., Gerhold K., Mayers J. R., Wiest M. M., Watkins S. M., Hotamisligil G. S. (2008) Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism. *Cell*, 134 (6), 933–944.

LA FAMILLE MYRISTOLÉIQUE N-5 (INSATURATION DE TYPE CIS)

L'acide myristoléique, ou acide 9-tétradécénoïque C₁₄:1 *n*-5 *cis*, est un acide gras mono-insaturé de formule chimique C₁₄H₂₆O₂. Il s'agit de la troisième famille créée par la désaturase en delta-9⁴⁶. D'ailleurs, c'est en étudiant les effets et la régulation de cette désaturase que l'on a découvert l'existence de cette famille en *n*-5 (désaturation située sur le cinquième carbone à compter de l'extrémité méthyle).

Source exogène d'acide myristoléique

L'acide myristoléique est pratiquement absent des sources végétales habituelles. Seule exception : l'huile des graines de myristicacées, une famille de plantes qui comprend notamment le muscadier, certaines de ces huiles étant constituées de près de 30 % d'acide myristoléique.

En revanche, l'acide myristoléique est présent dans la matière lactique, où il compte pour 1,4 à 2,6 % des acides gras totaux, avec une curieuse relation entre sa concentration et celle de l'acide myristique (l'acide myristoléique représente en général de l'ordre de 10 % du taux d'acide myristique).

Le noyau primordial de la matière grasse laitière

L'acide myristoléique fait partie de cette fraction très particulière de la matière grasse lactique, décrite chez le lait des Mammifères dès 1968 comme le noyau primordial, ou PT *de novo*, génétiquement déterminé, ne dépendant pas de l'apport alimentaire. Cet ensemble comprend :

- l'acide myristique C₁₄:0, essentiellement en sn-2 donc protégé au centre des triglycérides, qui constitue en général 52 % du noyau primordial ;
- l'acide myristoléique C₁₄:1 *n*-5 *cis*⁴⁷ ;
- et un ensemble d'acides gras centrés autour d'une double liaison *n*-7 *trans* (acides *trans*-palmitoléique, *trans*-vaccénique, ruménique et C₁₈:2 *n*-5 *cis*, *n*-7 *trans*).

46. Au moins in vitro et dans les matières grasses végétales.

47. Le myristoléique est en fait végétal.

Voies métaboliques de la famille myristoléique

Les voies métaboliques de la famille myristoléique commencent seulement à être décrites. Une voie mène de l'acide myristoléique (C14:1 *n*-5 delta-9) au C16:1 *n*-5 delta-11 grâce à l'élongase ELOVL 1. Cette voie fait partie de la lipidogenèse *de novo* et aboutit à une liaison en delta-11 dangereuse, comme celle de l'acide vaccénique *cis*. Mais du fait de faibles valeurs en acide myristoléique, cette voie est peu utilisée.

Une seconde voie est privilégiée : celle de la synthèse par bêta-oxydation de l'acide oléique C18:1 *n*-9 en C16:1 *n*-9 (delta-11), malgré le caractère étonnant de cette bêta-oxydation dans un contexte de lipogenèse *de novo*.

Intérêt de l'acide myristoléique en nutrition humaine

Si l'intérêt de l'acide myristoléique commence aujourd'hui à être reconnu, la reconnaissance de son rôle n'en est qu'à ses balbutiements. Ainsi, la fonction régulatrice de cet acide gras, en complément de celle de l'acide myristique, se dessine progressivement. E. Montastier⁴⁸ (Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires, Inserm UMR1048, Toulouse) vient de montrer, grâce à l'analyse de ses variations chez des femmes obèses soumises à des restrictions caloriques et lipidiques, le rôle inattendu de l'acide myristoléique C14:1 *n*-5 delta-9 *cis* dans cette régulation (voir encadré).

48. Douzièmes Journées francophones de nutrition, JFN 2014, Centre des congrès Le Square, Bruxelles, 10–12 décembre 2014. Publié dans : Montastier E., Villa-Vialaneix N., Caspar-Bauguil S., Gonzalez I., Saris W. H., Langin D., Kunesova M., Viguerie N. P204 : Omiques du tissu adipeux pour l'analyse des variations pondérales pendant et après une restriction calorique : une analyse de réseau pour l'intégration de données cliniques, du transcriptome et du lipidome. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 28, S175–176.

Les travaux de E. Montastier présentés lors des 12^{es} journées francophones de nutrition (2014)

Le but du travail de cette équipe était d'étudier les relations entre des variables biocliniques d'individus obèses, l'expression des gènes et le contenu en acides gras du tissu adipeux. Et ce, à chaque étape d'un programme nutritionnel et en relation avec les variations pondérales.

Pour ce faire, l'analyse du contenu en acides gras du tissu adipeux sous-cutané abdominal et des mesures d'expression de 221 gènes ont été réalisées chez 135 femmes obèses de la cohorte européenne DiOGenes, avant le régime, après une phase de restriction calorique de 8 semaines et après 6 mois de suivi pondéral *ad libitum*. Les individus ont été séparés *a posteriori* en trois groupes selon les variations de poids après la restriction.

Après la phase de restriction, une relation positive forte entre l'acide myristoléique et des gènes codant pour les principales enzymes de la lipogenèse *de novo* a été observée. À la fin de la phase de suivi, dans le groupe de femmes qui ont continué à perdre du poids, cette relation entre acide myristoléique et gènes de la lipogenèse *de novo* a été également retrouvée.

D'où la conclusion de l'équipe : « *Cette approche originale de biologie des systèmes apporte un regard nouveau sur la réponse du tissu adipeux au contrôle pondéral, en soulignant le rôle central et inattendu de l'acide myristoléique, qui pourrait être un déterminant de l'impact métabolique bénéfique de la perte de poids.* »

LA FAMILLE PALMITOLÉIQUE TRANS N-7

Cette famille du palmitoléique C:16 *n-7 trans*, en pleine évaluation, a pour principale caractéristique une double liaison en *trans* en position *n-7* (septième carbone à partir du groupement méthyle).

À partir de l'acide gras parent C16:1 *n-7 trans*, quatre extensions s'avèrent possibles :

- soit vers l'extrémité carboxyle :
 - une élongation donnant naissance au C18:1 *n-7 trans* (ou, pour les chimistes, une liaison *trans* située en delta-11, à savoir sur le onzième carbone – sur les 18 que comptent la chaîne carbonée – si l'on compte à partir du groupement carboxyle), ou acide vaccénique en *n-7 trans* (ou delta-11 *trans*) ;
 - puis, après une désaturation en delta-9 *cis*, le C18:1 *n-7 trans* devient C18:2 *n-7 trans*, delta-9 *cis*, ou acide ruménique (porteur de deux insaturations : une insaturation *trans* en delta-11 issue de la molécule mère et une autre nouvellement formée en *cis* en delta-9) ;
- soit vers l'extrémité méthyle :
 - une élongation et une désaturation menant au C18:2 *n-5 cis*, *n-7 trans*, qui s'avère être le deuxième acide gras *trans*, après l'acide ruménique, du noyau primordial de la matière grasse laitière⁴⁹ ;
 - et, après désaturation en delta-9 du C18:2 *n-5 cis*, *n-7 trans*, l'obtention de l'acide gras C18:3 *n-5 cis*, connu sous le nom d'acide punique ou pomégranique (majoritaire dans les pépins de la grenade) dans le monde végétal, porteur de trois insaturations : une insaturation *cis* en delta-9 nouvellement formée (ou *n-9* pour les biologistes), une insaturation en *trans* en delta-11 (ou *n-7* pour les biologistes) et une insaturation en *cis* en delta-13 (ou insaturation *n-5 cis* pour les biologistes).

La famille palmitoléique *trans* remet profondément en cause la question des acides gras *trans* physiologiques que l'on a opposés aux acides gras *trans* d'origine industrielle, touchant essentiellement la double liaison *n-9 trans*.

Elle attire également l'attention sur un acide gras particulier, le C16:1 *n-7 trans* ou acide palmitoléique *trans*, très grande originalité

49. L'origine première de la double liaison *n-5 cis* ne peut être que le monde végétal (indispensabilité *n-5 cis* ?).

de la matière grasse lactique, au rôle physiologique reconnu comme étant plus important chaque jour.

La désaturase en delta-13 attaque l'extrémité méthyle des acides gras... et un dogme ?

Très récemment, Vincent Rioux (Laboratoire de biochimie-nutrition humaine, Agrocampus Ouest, INRA USC2012, Rennes, France) a décrit chez les rongeurs, dans un travail publié au sein de la revue *Journal of Lipid Research*⁵⁰, une delta-13-désaturase capable de désaturer en delta-13 l'acide *trans*-vaccénique C18:1 (déjà porteur d'une insaturation dite en *n-7 trans* par les biologistes, ou delta-11 *trans* dans la nomenclature des chimistes), donnant donc naissance à une double liaison située en *n-5 cis* (le treizième carbone à partir du groupement carboxyle des chimistes correspond au cinquième carbone à partir du groupe méthyle des chimistes, sur cette chaîne de 18 atomes de carbone). La molécule obtenue, appelée acide linoléique conjugué *trans* 11, *cis* 13 (ou CLA, pour *conjugated linoleic acid*), est déjà décrite dans le noyau primordial de la matière grasse lactique. Or, on avait jusque-là toujours imaginé que, à l'inverse des plantes, le monde animal était caractérisé par l'absence de désaturases introduisant des doubles liaisons du côté du groupe méthyle (les insaturations en delta-5, 6 ou 9 se produisent du côté carboxyle). Cette désaturase en delta-13 apparaît donc, pour le moment, comme la seule désaturase s'attaquant à l'extrémité méthyle des acides gras caractérisée chez les animaux (*n-5*, intermédiaire entre *n-3*, et *n-6*).

Intérêt de la famille de l'acide palmitoléique trans n-7 en nutrition humaine

L'importance de la famille palmitoléique est soulevée pour la première fois dans un travail publié en 2010 sous le titre « *Dietary*

50. Rioux V., Pédrone F., Blanchard H., Duby C., Boulier-Monthéan N., Bernard L., Beauchamp E., Catheline D., Legrand P. (2013) Trans-vaccenate is 13-desaturated

Trans-Palmitoleic Acid and Diabetes »⁵¹ : un effet bénéfique de l'acide palmitoléique ayant été suggéré, l'équipe a suivi 3 736 hommes et femmes âgés de 65 ans ou plus, qui ont accepté de se soumettre à des entrevues et examens pendant de nombreuses années afin d'identifier les facteurs de risque de diverses maladies. Les chercheurs ont d'abord demandé aux participants de remplir un questionnaire sur les aliments qu'ils mangeaient habituellement et sur d'autres facteurs qui pourraient affecter leur santé. Trois ans plus tard, des échantillons de sang ont été prélevés pour mesurer les niveaux d'acides gras (y compris d'acide palmitoléique *trans*). Les participants ont ensuite été évalués chaque année pour déterminer d'éventuels problèmes de santé. Les résultats montrent que les participants ayant déclaré manger davantage de matières grasses issues des produits laitiers avaient des niveaux plus élevés d'acide palmitoléique *trans* dans leur sang trois ans plus tard. Au cours des années suivantes, les participants qui avaient des niveaux plus élevés d'acide palmitoléique *trans* dans le sang présentaient davantage d'indicateurs de bonne santé (tels que certains types de cholestérol) et étaient moins susceptibles de développer un diabète.

Ces premiers résultats furent confortés par les travaux de la Harvard School of Public Health (Boston, États-Unis) et plus précisément par leur publication de 2013⁵² dans l'*American Journal of Clinical Nutrition*. L'étude repose sur la cohorte dite MESA, acronyme de *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*, dont elle a retenu 2 281 participants ne présentant pas de diabète parmi les 2 617 participants de l'étude initiale. Dans cette population, 205 cas de

by FADS3 in rodents. *J. Lipid Res.*, 54 (12), 3438–3452.

51. (2010) Dietary trans-palmitoleic acid and diabetes. *Ann. Intern. Med.*, 153 (12), 11–56.

52. Mozaffarian D., de Oliveira Otto M. C., Lemaitre R. N., Fretts A. M., Hotamisligil G., Tsai M. Y., Siscovick D. S., Nettleton J. A. (2013) Trans-Palmitoleic acid, other dairy fat biomarkers, and incident diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am. J. Clin. Nutr.*, 97 (4), 854–861.

diabètes sont apparus entre l'inclusion (en 2000–2002) et la fin de l'étude (2005–2007).

Après un ajustement multivariable, l'acide palmitoléique *trans* est associé :

- à un taux de LDL plus élevé de 6,4 % ($p = 0,005$) (lié à un excès d'acide stéarique dans la matière grasse lactique ?) ;
- à un taux plus faible de triglycérides de 19,1 % ($p = 0,002$) ;
- à un taux d'insuline à jeun plus bas de 9 % ($p = 0,002$) ;
- à une pression systolique plus faible de 2,4 mmHg ($p = 0,01$).

Au terme de l'analyse prospective, l'acide palmitoléique *trans* apparaît comme indépendamment associé à une incidence plus faible du diabète ($p = 0,02$). Selon les auteurs, le risque de diabète serait réduit de 48 % dans le groupe ayant la plus forte concentration sanguine en acide palmitoléique (donc les forts consommateurs de produits laitiers), comparativement au groupe ayant la concentration la plus faible.

Brevets

Forts de leurs résultats, les auteurs de l'étude de 2013, à savoir D. Mozaffarian et G. Hotamisligil, et l'université de Harvard ont déposé un brevet sur le C16:1 *n-7 trans* pour le dosage de l'association d'acides gras de leur étude. Ce brevet est d'ailleurs antériorisé par un brevet que H. Dabadie et moi-même avions précédemment déposé (0851269-27/02/08) sur un produit laitier obtenu par cristallisation fractionnée, associant une augmentation de 50 % des acides myristique et myristoléique, de 50 % de l'acide palmitoléique *trans* et une réduction de 50 % de l'acide stéarique. Il est de plus également antériorisé et élargi par un brevet européen de F. Mendy et L. Roger (PCT/EP2009053470) sur l'acide myristique en *sn-2 + n-5 cis, n-7 trans, n-5 cis, n-7 trans, n-9 cis*.

Plus récemment, un travail de Maria Pina Mollica (université de Naples, Italie), publié en 2014 dans le *Journal of Lipid Research*⁵³, a confirmé le rôle hautement protecteur de l'acide ruménique C18:2, *cis* 9, *trans* 11 vis-à-vis de la stéatose hépatique. L'activation de la biogenèse et de la fonction mitochondriale est décryptée et attribuée à la fonction *trans* 11.

Ainsi, l'intérêt de l'élongation à partir de la liaison *n-7 trans* (ou *trans* 11 pour les chimistes) vers la formation d'une double liaison en *n-5 cis* (ou *cis* delta-13) se confirme. Cette dernière peut également être suivie d'une désaturation en delta-9 *cis*, ce qui aboutit principalement à un acide gras maintenant bien décrit : l'acide punicoïque ou pomégranique, C18:3 *n-5 cis*, porteur de trois insaturations (une insaturation *cis* en delta-9, une insaturation en *trans* en delta-11 et une insaturation en *cis* en delta-13), le fameux acide gras des pépins de grenade.

En réalité, avec cette double liaison *n-7 trans* et le motif combinant les liaisons *n-5 cis*, *n-7 trans* et *n-9 cis*, s'ouvre tout un domaine extrêmement novateur, couvrant à la fois les mondes végétal, animal et la biochimie humaine. Cet ensemble, qui va de l'acide oléique à l'acide palmitoléique *n-7 trans* et l'acide punicoïque, devient l'un des sujets prometteurs de la biochimie et de la nutrition chez l'Homme.

53. Mollica M. P., Trinchese G., Cavaliere G., De Filippo C., Cocca E., Gaita M., Della Gatta A., Marano A., Mazzarella C., Bergamo P. (2014) c9,t11-Conjugated linoleic acid ameliorates steatosis by modulating mitochondrial uncoupling and Nrf2 pathway. *J. Lipid Res.*, 55, 837–849.

Le rôle anti-inflammatoire de l'acide pucinique

Un travail de chercheurs de l'Inserm (Inserm U773, université Paris Descartes, Faculté de médecine, France) publié en 2009 dans *PLoS ONE*⁵⁴, avait montré que l'acide pucinique exerçait un puissant effet anti-inflammatoire, à travers l'inhibition de la TNF-alpha pro-inflammatoire et de son action, sur la NADPH-oxydase et, par cascade, sur la myéloperoxydase, enzyme impliquée dans la réaction immunitaire qui exerce une forte activité antimicrobienne.

Des travaux japonais avaient montré pour leur part que, comparé à l'acide linoléique, l'acide pucinique diminuait fortement la sécrétion d'Apo B-100.

Plus récemment, Spilmont et Coxam⁵⁵ ont mis en évidence que l'acide pucinique et ses dérivés diminuaient les phénomènes inflammatoires et de stress oxydatif sur un modèle animal d'ostéoporose post-ménopausique.

Ainsi, l'acide pucinique (également appelé acide pomégranique) apparaît comme la molécule la plus prometteuse dans la prévention ou le traitement du syndrome inflammatoire chronique latent ou de bas grade. Il est d'ailleurs intéressant de noter que des tentatives de sélection de colza riche en acide pucinique ont eu lieu.

54. Boussetta T., Raad H., Lettéron P., Gougerot-Pocidallo M. A., Marie J. C., Driss F., El-Benna J. (2009) Punicic acid a conjugated linolenic acid inhibits TNF alpha-induced neutrophil hyperactivation and protects from experimental colon inflammation in rats. *PLoS One*, 4 (7), e6458.

55. Spilmont M., Léotoing L., Davicco M. J., Lebecque P., Miot-Noirault E., Pilet P., Rios L., Wittrant Y., Coxam V. (2015) Pomegranate Peel Extract Prevents Bone Loss in a Preclinical Model of Osteoporosis and Stimulates Osteoblastic Differentiation in Vitro. *Nutrients*, 7 (11), 9265–9284.

» À retenir

L'acide oléique C18:1 n-9 (insaturation de type cis en position delta-9) est l'acide gras le plus répandu dans la nature et celui dont la synthèse endogène a été la plus étudiée. Deux voies de synthèse coexistent : une voie principale menant, d'élongation en élongation, à l'acide nervonique C24:1 n-9, et une voie de suppléance décrite depuis les années 1960 par J. Mead menant au triène de Mead ou C20:3 n-9, porteur de trois insaturations. Côté nutrition, il semble que des apports en acides oléiques supérieurs à 12,5 % représentent un risque coronarien encore plus marqué pour un taux supérieur à 16 % de l'apport énergétique total.

L'acide palmitoléique C16:1 n-7 cis (insaturation en position delta-9), peu répandu dans le monde végétal, est consommé via les matières grasses du lait, mais aussi fabriqué par notre organisme à partir de l'acide palmitique C16:0, qui subit une désaturation en delta-9. L'acide palmitoléique C16:1 n-7 est lui-même l'acide gras parent de toute une famille obtenue via deux voies : celle, principale, des acides gras polyinsaturés en n-7 décrite par J. Mead et une voie secondaire qui, par l'action d'une élongase, mène à un acide toxique, l'acide (cis-)vaccénique C18:1 n-7 cis (insaturation de type cis en position delta-11). Alors que, comme nous le rappelons plus loin, l'acide (trans-)vaccénique a un effet bénéfique, après transformation en acide ruménique C18:2 n-7 trans, n-9 cis. L'acide palmitoléique semble limiter et contre-réguler le syndrome inflammatoire. Certains travaux ont même évoqué un rôle de « lipokine », faisant de cet acide gras une hormone lipidique qui pourrait permettre au tissu adipeux d'influer sur le métabolisme systémique.

L'acide myristoléique C14:1 n-5 cis, absent des sources végétales habituelles, est présent dans la matière lactique, où il compte pour 1,4 à 2,6 % des acides gras totaux, et fait partie de ce que l'on appelle le noyau primordial, cette fraction particulière du lait. La famille de cet acide gras découle de deux voies de synthèse que l'on commence seulement à décrire, sachant que la synthèse par bêta-oxydation de l'acide oléique C18:1 n-9 en C16:1 n-9 est privilégiée, malgré le caractère étonnant de cette bêta-oxydation dans un contexte de lipogenèse de novo. L'acide myristoléique semble jouer un rôle régulateur en complément de celui de l'acide myristique, que les équipes de chercheurs commencent seulement à entrevoir.

Enfin, l'acide palmitoléique C16:1 n-7 trans (insaturation de type trans en position delta-9) est actuellement au centre de nombreux travaux de recherche, notamment en raison de cette double liaison de type trans en n-7 qui, après élongation, va devenir une liaison trans en n-11 dans un acide gras dérivé de la famille : l'acide (trans-)vaccénique. Trois autres acides gras sont dérivés de l'acide gras parent palmitoléique : l'acide ruminique C18:2 n-7 trans delta-9 cis, l'acide gras C18:2 n-5 cis, n-7 trans et l'acide punicoïque C18:3 n-5 cis, n-7 trans, n-9 cis. Leurs rôles en nutrition humaine sont progressivement dévoilés : réduction de l'incidence du diabète par l'acide palmitoléique C16:1 n-7 trans, protection de la stéatose attribuée à la fonction trans-11, rôle de l'acide punicoïque dans le processus anti-inflammatoire, etc.

La double liaison de l'acide myristoléique (C14:1, n-5 cis, Delta-9 cis) s'avère de plus en plus indispensable, or non synthétisable, chez l'homme (en plus des doubles liaisons en n-3 et en n-6). Elle s'intercale entre ces deux doubles liaisons n-6 et n-3. Cet acide gras mono-insaturé est le point de départ, avec également le C16:2, n-5 cis, n-7 trans d'origine laitière, de la synthèse de l'acide punicoïque (C18 :3, n-5 cis, n-7 trans, n-9 cis), présent également dans l'huile de pépins de grenade. Non synthétisable en l'absence de la double liaison n-5 cis, malgré la possibilité de synthèse des doubles liaisons n-7 trans, et n-9 cis, il semble que l'absence d'acide punicoïque puisse faire naître un acide gras très voisin, le C18:3, n-5 trans, n-7 cis, n-9 trans, sorte de miroir. Il est possible que la compréhension des rôles respectifs de ces deux acides gras puisse faire avancer nos connaissances dans la compréhension du syndrome inflammatoire latent ou de bas grade, extrêmement dangereux sur le long terme.

4

Acides gras polyinsaturés : les familles linoléique (oméga-6) et alpha-linolénique (oméga-3)

- › *L'acide linoléique est-il indispensable ?*
- › *L'Homme doit-il manger des produits d'origine animale ?*
- › *Les poissons gras sont-ils à privilégier pour faire le plein de DHA ?*
- › *Existe-t-il des besoins minimaux et maximaux en acides gras polyinsaturés ?*

Avant de plonger dans les deux familles d'acides gras polyinsaturés que sont les médiateurs familiales linoléique (oméga-6) et alpha-linolénique (oméga-3), prenons le temps d'effectuer un petit retour en arrière historique. L'occasion d'attirer une fois encore le regard critique de nos lecteurs sur la limite de la transposition chez l'Homme des études menées chez animal.

Famille linoléique : bilan des 50 dernières années de recherche

L'acide linoléique a alimenté nombre de travaux, entre autres sur l'amélioration des laits maternisés pour apporter aux nourrissons ne pouvant être allaités une formule la plus proche possible de celle du lait maternel. Ainsi, les travaux de deux équipes peuvent notamment être cités : ceux de l'équipe américaine de R. T. Holman et A. E. Hansen qui ont travaillé avec un lait de vache dépourvu de matières grasses lactiques et très enrichi en acide linoléique oméga-6 *via* des lipides végétaux ; et ceux de notre équipe française qui s'est basée sur un lait de vache partiellement écrémé et enrichi en acide linoléique oméga-6 *via* des lipides végétaux (mais à des taux inférieurs à ceux de l'équipe américaine). Objectif des deux équipes : parvenir à un taux d'acide arachidonique de 7,08 % dans les acides gras circulants. Les résultats montrent que le lait de l'équipe française s'en rapproche davantage (7,27 % d'acide arachidonique), alors que le « lait américain », bien que plus riche en acide linoléique, n'induit que 5,6 % d'acide arachidonique dans le sang des nourrissons. Ces deux études princeps sur l'acide linoléique chez l'Homme soulignent combien les régulations sont complexes et combien il est vain de penser qu'en augmentant le substrat (ici l'acide linoléique), on augmente forcément le produit final (ici l'acide arachidonique). Au-delà de 5 % d'acide linoléique dans l'apport calorique total (soit de l'ordre de 14 % de l'apport calorique en graisses), cet acide gras ne se transforme plus en acide arachidonique... On parvient même à l'effet inverse (d'où les concentrations inférieures d'acide arachidonique circulant observées par l'équipe américaine).

Aujourd'hui, en 2015, où en est-on ? Seules quelques dizaines d'études ont été publiées depuis sur les besoins en acide linoléique chez l'Homme, à divers âges et dans diverses circonstances de la vie. Ces études sont difficiles à réaliser, mais elles sont toutes à retenir, selon les valeurs des données qu'elles fournissent, tant les données chez l'Homme sont difficiles à obtenir. En parallèle, des centaines d'études ont été réalisées par des physiologistes comme É. Le Breton

ou P. Lemarchal en France (chez le rat), ou W. S. Caster aux États-Unis (chez le porc), définissant des critères comme le rapport C20:3 *n*-9 /C20:4 *n*-6 (acide arachidonique), caractérisant le niveau de carence ou d'apport insuffisant chez l'animal. Mais l'extrapolation de ces données chez l'Homme n'avait jamais été réussie jusque-là. En effet, seules peuvent être retenues les études confirmées et validées chez l'Homme. Le danger d'amalgames non réfléchis est très grand. Les règles rigoureuses du « *Translation in Medicine* » de l'industrie pharmaceutique doivent s'appliquer d'urgence en nutrition humaine.

Famille alpha-linolénique : bilan des 50 dernières années de recherche

En ce qui concerne la famille alpha-linolénique, la première étude chez l'Homme est certainement celle de P. A. Owren qui, en 1964, montra que « *l'acide alpha-linolénique C18:3n-3, oméga-3, peut modifier l'agrégation plaquettaire* », alors que l'huile de foie de morue n'a pas cet effet caractéristique de l'acide alpha-linolénique. Les premières études chez les Esquimaux (Inuits) ont eu lieu au Canada, mais elles livrèrent peu d'informations. En 1966, j'identifiai pour la première fois le C22:6 *n*-3, ou acide docosahexaénoïque (DHA), sur sept échantillons de sérum de nourrisson le jour de leur naissance. Enfin, en 1970, je soulevai le problème d'un besoin en acide alpha-linolénique chez le nourrisson, à la suite d'études sur la composition du cerveau de nourrissons décédés, d'Obrien et Sampson, les années précédentes, et de nos premiers résultats sur les taux d'acide alpha-linolénique et des autres oméga-3 circulants.

Où en est-on en 2015 ? Quelques dizaines de travaux sur les oméga-3 chez l'Homme, à tous les âges de la vie, ont été publiés. Ils sont malheureusement consacrés souvent aux huiles de poisson, aux acides à chaîne très longue, en général contaminés par des taux d'acide eicosapentaénoïque ou EPA (C20:5 *n*-3) élevés, ayant des actions pharmacologiques, mais non physiologiques, ainsi que de C16:1 *n*-9, également non physiologiques et que l'on sait, depuis les

études récentes des marqueurs de lipogenèse *de novo*, inquiétants. En revanche, là encore, des centaines d'études ont été publiées chez l'animal, avec des amalgames quasi immédiats conduisant à des recommandations péremptives. Or, ces amalgames sont encore moins pertinents chez l'Homme que ceux découlant d'études similaires avec les acides de la famille linoléique.

Ici encore, l'application d'une grille des « *Translations in Medicine* » s'avère indispensable.

FAMILLE LINOLÉIQUE (*n*-6, OMÉGA-6)

L'acide linoléique, dont le nom vient du grec *linon* qui désigne les plantes de la famille du lin, est un acide gras constitué de 18 atomes de carbone et deux doubles liaisons. Il est l'acide gras parent d'une famille en *n*-6 ou en oméga-6, qui compte six acides gras en tout :

- l'acide linoléique C18:2 *n*-6,
- l'acide gamma-linolénique C18:3 *n*-6,
- l'acide dihomo-gamma-linolénique ou DGLA C20:3 *n*-6,
- l'acide arachidonique C20:4 *n*-6,
- l'acide adrénique C22:4 *n*-6,
- et l'acide docosapentaénoïque, ou DPA, C22:5 *n*-6.

Traditionnellement, l'acide gras parent de la famille linoléique, à savoir l'acide linoléique, est d'origine végétale. La synthèse endogène des membres de cette famille est possible à partir de l'acide linoléique C18:2 *n*-6, mais il existe également des sources animales qui viennent en complément chez les omnivores.

Classification de J. Mead

Famille linoléique

C18:2 → C18:3 ⇒ C20:3 → C20:4 ⇒ C22:4 → C22:5 *n*-6 (ω6)

⇒ Élongation

→ Désaturation

Les sources exogènes**■ Sources exogènes végétales de l'acide linoléique et de son premier dérivé, le C18:3 n-6**

L'acide linoléique, acide gras parent des dérivés oméga-6, est l'apanage de plusieurs huiles végétales : huile de carthame (76 % des acides gras), huile d'onagre (74 %), huile de tournesol (65,6 %), huile de pépins de raisin (64 %), huile de bourrache (60 %), huile de maïs (56 %), huile de germe de blé (56 %), huile de quinoa (52 %), huile de soja (52 %), huile de pépins de cassis (48 %), huile de colza (22 %).

L'acide gamma-linolénique (C18:3 *n*-6) est pour sa part présent notamment dans l'huile d'onagre (9,5 %), l'huile de pépins de cassis (12 %) et l'huile de bourrache (21,9 %). À noter que ces trois huiles sont également très riches en acide linoléique.

Nouvelles espèces végétales issues des biotechnologies

Les biotechnologies ont permis de créer de nouvelles espèces végétales riches en C20:3 *n*-6, en cours d'étude. Elles vont rejoindre un nouveau groupe : les sources végétales de C18:3 *n*-6 et de C20:3 *n*-6. Elles partagent en effet une caractéristique commune : celle d'avoir franchi la barrière de la désaturase en delta-6, très régulée sur le plan endocrino-métabolique.

■ Sources exogènes animales des dérivés en C20 et C22 de l'acide linoléique

Les trois premiers dérivés de l'acide gamma-linolénique (à savoir l'acide dihomo-gamma-linolénique C20:3 *n*-6, l'acide arachidonique C20:4 *n*-6 et l'acide adrénique C22:4 *n*-6) sont des constituants majeurs des tissus animaux (cerveau, muscles, œufs et abats). Cette source disparaît chez les végétariens stricts qui ne consomment ni viande, ni poisson, ni œuf. Le quatrième dérivé, le DPA ou acide docosapentaénoïque C22:5 *n*-6, n'apparaît que dans des situations de carence grave en oméga-3 chez les animaux et les Hommes.

Les sources endogènes du C18:3 n-6 et des dérivés en C20 et C22 n-6 chez l'Homme

À condition de ne pas dépasser 6 % de l'apport énergétique total sous la forme d'acide linoléique *cis*, l'Homme a ensuite la possibilité de synthétiser, de façon régulée, tous les dérivés de la famille linoléique. L'alimentation carnée et la consommation de poisson et d'œufs en quantité modérée (viande, poisson et œufs apportent 25 % des lipides de l'alimentation) lui permettent une plus grande souplesse adaptative face à différentes situations d'exigence plus élevée.

L'alimentation au sein maternel en est une remarquable illustration. Dans notre expérience, le lait maternel contient 46 g/L de lipides, qui apportent 54 % de l'énergie totale ; l'acide linoléique (LA) représente 15 % des acides gras totaux, l'acide diholmo-gamma-linolénique (DGLA) de l'ordre de 0,4 %, l'acide arachidonique (ARA) 0,55 %. Au total, le rapport (DGLA + ARA) / LA est de 6,4 %. Mais si l'on tient compte du coefficient de transformation de l'acide linoléique en acide arachidonique (LA → ARA = 10 % au maximum), les 15 % d'acides gras formés par l'acide linoléique donneront 1,5 % supplémentaire d'acide arachidonique, à ajouter aux 1 % initiaux (DGLA + ARA). L'apport en acide arachidonique préformé est donc loin d'être négligeable. Cela justifie un carnivorisme modéré, de bonne qualité sur le plan des lipides, afin de répondre à un besoin en graisses animales. Certes, sur une courte période, 3 à 6 mois chez le nourrisson, une croissance peut être assurée uniquement avec l'apport d'acide linoléique. En effet, le nouveau-né dispose de réserves importantes à la naissance. Et, comme l'a montré Waterlow sur le plan des protéines, confirmé par B. Jacotot sur le plan des lipides, les équilibres s'établissent sur une longue durée, un an en général. En revanche, arrive un moment où les dettes doivent être payées.

Les voies métaboliques

Stricto sensu, il n'existe qu'une voie linéaire de la famille linoléique : C18:2n-6 → C18:3n-6 → C20:3n-6 (acidedihomo-gamma-linolénique)

→ C20:4 *n*-6 (acide arachidonique) → C22:4 *n*-6 (acide adrénique) → C22:5 *n*-6 (uniquement en situation de carence en *n*-3).

■ La découverte des dérivés oxygénés

Mais rien n'est jamais si simple en matière de lipides. En 1964, la publication de deux travaux dans le volume n° 90 de la revue *Biochimica et Biophysica Acta* fait l'effet d'une bombe : en page 204, l'équipe de D. A. Van Dorp, R. K. Beerthuis, D. Nugteren et H. Vonkeman présente un article intitulé « *The Biosynthesis of Prostaglandins* »⁵⁶, tandis qu'en page 207, S. Bergstroem, H. Danielsson et B. Samuelsson signent une publication sous le titre « *The enzymatic formation of Prostaglandin E2 from Arachidonic Acid – Prostaglandins and related factors 32* »⁵⁷. La première publication était issue du laboratoire privé de recherche d'Unilever, la seconde d'un célèbre laboratoire universitaire suédois qui se verra décerner un prix Nobel. À partir de ces études fondamentales va se décliner, au fil du temps, la description d'une première série de médiateurs lipidiques inconnus jusqu'alors : les dérivés oxygénés de six acides gras hautement insaturés en C20 et C22, appartenant aux familles en oméga-6 ou oméga-3.

Qui sont ces dérivés oxygénés d'AGHI ? Ils sont formés après oxygénation enzymatique (par des oxygénases) ou non enzymatique d'acides gras à 20 ou 22 atomes de carbone. Leur grande particularité tient à leur rôle, en l'occurrence celui de médiateurs lipidiques. Les plus célèbres de ces dérivés : le groupe des prostaglandines.

Ainsi, une série d'enzymes oxygène-dépendantes, certaines contrôlées d'autres non, capables de greffer des groupements hydroxylés par exemple sur des doubles liaisons, ont été petit à petit découvertes, au départ sur le C20:3 *n*-6 (acide dihomogamma-linolénique)

56. Van Dorp D. A., Beerthuis R. K., Nugteren D. H., Vonkeman H. (1964) The Biosynthesis of Prostaglandins. *Biochim. Biophys. Acta*, 90, 204–207.

57. Bergstroem S., Danielsson H., Samuelsson B. (1964) The enzymatic formation of Prostaglandin E2 from Arachidonic Acid prostaglandins and related factors 32. *Biochim. Biophys. Acta*, 9, 207–210.

et le C20:4 *n*-6 (acide arachidonique). Pendant qu'une longue lignée de biochimistes continuait de décrire les divers rôles structuraux de la famille linoléique au niveau de divers phospholipides circulants et surtout membranaires, un autre groupe de chercheurs, sans aucun lien, était en train de décrire des composés lipidiques ayant une action pharmacologique, par exemple la première série de prostaglandines (PGG) dès 1964. C'est seulement vers 1980 que les deux groupes vont se rejoindre pour construire une histoire commune : celle d'acides gras qui sont non seulement des composants structuraux, mais qui représentent également des réserves de précurseurs de médiateurs lipidiques, libérables par des phospholipases membranaires ou cytoplasmiques. Ainsi, par exemple, l'acide dihomo-gamma-linolénique (DGLA) est aussi un précurseur des prostaglandines PGG1 et l'acide arachidonique s'avère également être un précurseur des PGG2.

■ Dérivés oxygénés : la voie enzymatique contrôlée

Une fois ces médiateurs lipidiques libérés, quatre voies enzymatiques sont ouvertes.

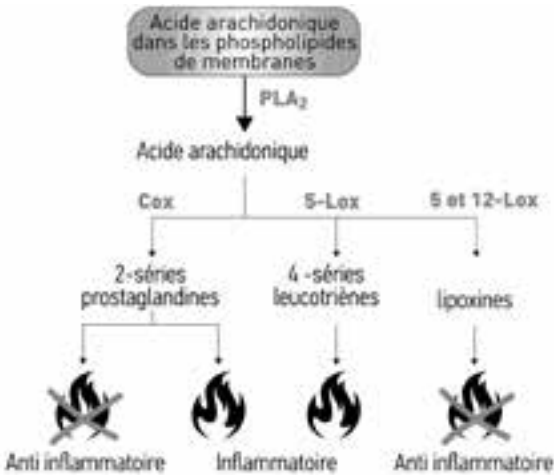


Figure 9 | Les dérivés oxygénés de l'acide arachidonique (C20:4 *n*-6).

1- La voie la plus ancienne est celle des cyclo-oxygénases (ou COX) qui aboutissent à la synthèse rigoureusement contrôlée de prostaglandines, de prostacyclines ou de thromboxanes, avec une vraie compétition intrafamiliale en *n*-6 (voir le chapitre « Compétition, régulation, homéostasie »). En effet, il existe une véritable compétition entre la thromboxane A2 (proagrégante, thrombosante et vasoconstrictrice), dépendant de la cyclo-oxygénase 1 (COX1), et la prostacycline (vasodilatatrice...), dépendant de la cyclo-oxygénase 2 (COX2), provenant du même acide gras parent, l'acide linoléique (*via* l'acide arachidonique C20:4 *n*-6). D'où l'impossibilité de moduler ces deux actions opposées en faisant varier la teneur de leur parent commun, l'acide arachidonique (de plus, une surcharge en acide arachidonique est en règle générale régulée par une transformation en acide adrénique). Cette impossibilité ne relève plus de la nutrition, mais de régulations enzymatiques qui garantissent, chez l'Homme, une libération rigoureusement contrôlée de ces médiateurs : une fois que la biodisponibilité des acides gras parents, dans un équilibre raisonnable, est assurée et que les équilibres endocriniens sont maintenus, le reste n'est plus une affaire de nutrition.

L'exception qui confirme la règle

Parce que toute règle nécessite une exception pour la confirmer, il existe une série de prostaglandines PGG1, provenant de l'acide dihomogamma-linolénique C20:3 *n*-6, dont le taux tissulaire est relativement modulable à partir de l'apport alimentaire. Cette série a des effets différents, parfois opposés à celle de la PGG2. Néanmoins, la régulation de la transformation de l'acide dihomogamma-linolénique en acide arachidonique (*via* la désaturase en delta-5), difficile à contrôler, n'est pas suffisamment documentée pour l'instant. D'ailleurs, une particularité de l'acide dihomogamma-linolénique et de la PGG1 est leur concentration au niveau du thymus (le célèbre ris de veau chez l'animal éponyme), suggérant un rôle dans les mécanismes d'immunorégulation cellulaires, dans la fonction normale des lymphocytes T.

2- Les trois autres voies enzymatiques, mettant en jeu trois lipoxygénases (LOX) responsables de la synthèse de leucotriènes et de lipoxines, ont été découvertes plus récemment :

- la 5-lipoxygénase, qui agit sur l'acide arachidonique, est la source du groupe important des leucotriènes. Ce domaine des leucotriènes à régulation complexe relève de l'industrie pharmaceutique (asthme, rhinites allergiques, etc.). Mais il est intéressant de rappeler que cette action dépend de la teneur en acide arachidonique des polynucléaires, monocytes et macrophages, et de sa libération par la phospholipase A2 ;
- la 12-lipoxygénase agit au niveau de la double liaison en 12 sur l'acide arachidonique. Les produits dérivés, 12-HpETE et 12-HETE, sont décrits comme modulant l'activité plaquettaire. Les dérivés 9-HODE et 13-HODE, dérivés de l'acide linoléique, décrits il y a plus de 30 ans, ont, après un certain intérêt, finalement suscité plutôt des inquiétudes ;
- la 15-lipoxygénase agit sur la double liaison en *n*-6, la plus fondamentale. C'est aussi la plus proche de l'extrémité terminale, la plus susceptible d'une attaque oxydative. Le 15-HpETE serait inhibiteur de la prostacycline.

Il existe des actions combinées entre plusieurs lipoxygénases : les 5- et 12-lipoxygénases, ou 15- et 5-lipoxygénases, donnent naissance aux lipoxines. Ces lipoxines agiraient comme des signaux de modulation des réactions inflammatoires.

Pour mémoire, il faut citer également les mono-oxygénases ou cytochromes P450 associés aux lipoxygénases dans la synthèse des lipoxines.

Les leucotriènes

Les leucotriènes sont des dérivés de lipides produits par l'action de la 5-lipoxygénase. Certains d'entre eux (leucotriènes B₄) agissent sur les leucocytes (macrophages, neutrophiles) au niveau des sites de l'inflammation, d'autres provoquent la contraction du muscle lisse essentiellement au niveau bronchique. Leurs applications pharmacologiques sont multiples : augmentation de la perméabilité vasculaire, traitement de l'asthme, stimulation de la vasoconstriction, etc.

■ Dérivés oxygénés : la voie non contrôlée

Enfin, des attaques oxydatives non enzymatiquement contrôlées peuvent également se produire, donnant naissance à des dérivés des acides gras appelés isoprostanes (IsoPs). Ces IsoPs sont des médiateurs des attaques oxydatives. Elles sont des vasoconstricteurs, modulent les adhésions des monocytes, induisent la prolifération des cellules endothéliales et musculaires lisses de la paroi artérielle... Elles sont capables de contribuer au développement de maladies cardiovasculaires ou neurodégénératives et sont caractérisées par de hautes concentrations urinaires et plasmatiques de F2-isoprostanes résultant de l'oxydation non enzymatique de l'acide arachidonique⁵⁸. Ces IsoPs sont les meilleurs marqueurs de cette peroxydation lipidique (voir encadré).

De même, l'acide adrénique (C22:4 n-6), présent dans la myéline qui entoure les nerfs et dans la rétine, peut donner naissance à des dihomoisoprostanes. Comme mis en évidence par l'équipe italienne de Claudio de Felice⁵⁹, ces F2-dihomoisoprostanes sont les marqueurs

58. Morrow J. D., Hill K. E., Burk R. F., Nammour T. M., Badr K. F., Roberts L. J. 2nd. (1990) A series of prostaglandin F₂-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87 (23), 9383–9387.

59. De Felice C., Signorini C., Durand T., Oger C., Guy A., Bultel-Poncé V., Galano J. M., Ciccoli L., Leoncini S., D'Esposito M., Filosa S., Pecorelli A., Valacchi G., Hayek J. (2011) F₂-dihomoisoprostanes as potential early biomarkers of lipid oxidative damage in Rett syndrome. *J. Lipid Res.*, 52 (12), 2287–2297.

d'une peroxydation lipidique dans le syndrome de Rett, grave maladie du développement cérébral qui se manifeste par une régression rapide des acquis après 6 à 18 mois de développement normal.

La peroxydation

La peroxydation est responsable du rancissement des aliments. *In vivo*, elle induit des dommages tissulaires avec une réaction « en chaîne », en raison de la formation d'un nouveau radical oxydable.

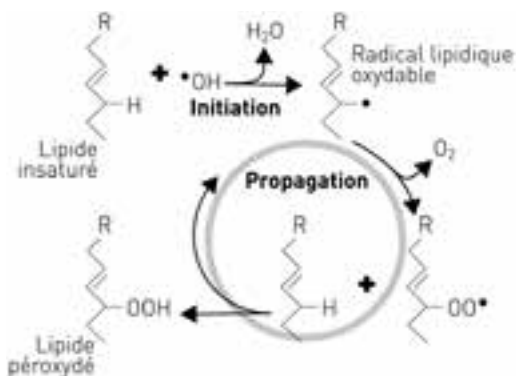


Figure 10 | Peroxydation.

Les besoins en acide linoléique en nutrition humaine

L'explication de l'intérêt de la famille linoléique en nutrition humaine implique le respect de trois conditions :

- il est indispensable de dissocier d'une part les effets nutritionnels, dont l'aboutissement est la composition des phospholipides circulants et membranaires aux rôles spécifiques, et d'autre part le rôle de réserve de médiateurs lipidiques libérables par les phospholipases A2 et les effets de ces médiateurs une fois libérés ;
- il est indispensable de ne retenir que les faits confirmés chez l'Homme plutôt que les « translations d'études animales chez l'Homme », non confirmées selon des protocoles rigoureux ;

- enfin, il faut rappeler que les phospholipides membranaires dont on peut mesurer les taux circulants sont des constituants normaux de nombreuses cellules (érythrocytes, leucocytes, polynucléaires, lymphocytes) et des plaquettes sanguines (corpuscules anucléés), mais aussi des membranes des cellules tissulaires non mobiles. Ces cellules font partie d'un système complexe. Isolées, étudiées *in vitro*, elles échappent aux interrégulations de ce système. De plus, dans le cas des plaquettes sanguines, elles ont tendance à passer d'un système au repos à un système activé. L'extrapolation *ex vivo* de ces cellules circulantes à partir des études *in vitro* doit être extrêmement prudente et tenir compte de leur état originel et de leur source.

Ces trois rappels posés, il n'en demeure pas moins que l'intérêt nutritionnel de la famille linoléique est majeur : il n'y a pas une membrane dont elle ne contrôle la fluidité, l'état fonctionnel et la capacité d'échange.

■ Les besoins chez le nourrisson et l'enfant

On sait de longue date que, chez les nourrissons soumis à un allaitement maternel durant neuf mois, la prise de poids est inférieure à celle des nourrissons soumis à un allaitement aux laits infantiles. Par ailleurs, les plis cutanés et la texture de la peau sont différents. Or, le taux d'acide arachidonique circulant chez le nourrisson au sein se situe autour de 7–8 % des acides circulants, alors qu'avec des aliments lactés diététiques dépourvus de matières grasses lactiques, il peine à dépasser 6 %. Ainsi, nourris au sein (donc avec plus d'acide arachidonique), les enfants ont une prise de poids inférieure comparée à celle observée avec des laits infantiles diététiques.

Très récemment (2015), l'étude de D. Hopkins intitulée « *Effects on childhood body habitus of feeding large volumes of cow milk or formula milk compared with breast feeding in the latter part of infancy* »⁶⁰ est

60. Hopkins D., Steer C. D., Northstone K., Emmett P. M. (2015) Effects on childhood body habitus of feeding large volumes of cow or formula milk compared with breastfeeding in the latter part of infancy. *Am. J. Clin. Nutr.*, 102 (5), 1096–1103.

venue confirmer notre analyse : « *La consommation de hauts volumes de lait de vache dans la prime enfance est associée à un gain de poids plus rapide qu'avec le lait maternel. L'alimentation au biberon avec des volumes importants de laits [...] peut avoir un effet persistant sur le bilan corporel à travers l'enfance.* »

Un apport de 8 % de l'énergie totale sous forme d'acide linoléique ne peut être directement relié à une augmentation d'acide arachidonique : au-delà de 5 à 6 % de l'énergie totale sous forme d'acide linoléique, la transformation en acide arachidonique diminue ! Elle ne peut pas non plus être reliée directement à une augmentation de la prostacycline : ce serait faire fi de toute une série de régulations.

En réalité, l'intérêt des divers apports en acide linoléique doit être raisonné différemment.

■ Les besoins chez l'adulte

Il existe deux façons d'analyser les besoins en acide linoléique : le raisonnement « épidémiologique » et le raisonnement scientifique.

■ Le raisonnement « épidémiologique »

Ce raisonnement « épidémiologique » s'appuie sur les *big data*, des analyses rétrospectives, des méta-analyses. Au fil des années, nous avons vu ainsi apparaître une succession de « certitudes » différentes, relayées vigoureusement par une « communication sans mémoire », sous forme du rapport aides gras polyinsaturés/saturés (P/S) :

- Morris *et al.*, en 1968⁶¹, préconisent un rapport P/S = 2, avec un apport en acides gras saturés représentant 8 % de l'énergie totale (ET) et 18 % de l'ET sous forme d'acide linoléique ;
- le National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) américain prône, en 1968, un rapport P/S = 1,8 ;

61. (1968) Controlled trial of soya-bean oil in myocardial infarction. *Lancet*, 2 (7570), 693–699.

- Dayton *et al.*⁶² recommandent un rapport P/S = 1,75 ;
- Jacono *et al.*⁶³ préconisent un rapport P/S = 1, avec acides gras saturés = 10 % de l'ET et 10 % de l'ET sous forme d'acide linoléique ;
- l'étude d'Oslo, en 1987⁶⁴, recommande un rapport P/S = 0,70 ;
- la population témoin du Var (S. Renaud, 1990⁶⁵), suggère un rapport P/S = 0,58, avec acides gras saturés = 10 % de l'ET et 5,8 % de l'ET sous forme d'acide linoléique ;
- enfin, la Lyon Diet Heart Study⁶⁶ (1994) recommande pour sa part que 4 % de l'énergie totale soit apportée sous forme d'acide linoléique.

Ainsi, indirectement, *via* ces études de prévention de l'athérosclérose et des maladies cardiovasculaires, des besoins en acide linoléique ont été lentement précisés, avec une ignorance totale du raisonnement scientifique, qui était pourtant arrivé, 25 à 30 ans plus tôt, à la même conclusion. De plus, force est de reconnaître que l'efficacité de cette prévention a été relative, dépassant rarement 10 %. L'arrivée des inhibiteurs de la synthèse du cholestérol (les fameuses statines), dont l'efficacité frôle les 50 %, renvoya l'acide linoléique à ses véritables rôles physiologiques.

■ Le raisonnement scientifique

Le raisonnement scientifique évoluait en parallèle. L'adéquation de l'apport en acide linoléique aux besoins chez l'Homme fut d'abord

62. Dayton S., Pearce M. L., Hashimoto S., Dixon W. J., Tomiyasu U. (1969) A Controlled Clinical Trial of a Diet High in Unsaturated Fat in Preventing Complications of Atherosclerosis. *Circulation*, 40, II-1–II-63.

63. (1975) *Haemostasis*, 3, 306.

64. Holme I., Mogensen S. B., Hjermmann I., Leren P. Development of coronary risk factors in young Oslo males. (1987) A comparison between a survey in 40 year old men and the Oslo Study in 1972/73. *J. Oslo City Hosp.*, 37 (5), 49–56.

65. de Lorgeril M., Renaud S., Delaye J. (1990) A reevaluation of risk factors of coronary disease. *Arch. Mal. Cœur Vaiss.*, 83 (9), 1449–1454.

66. de Lorgeril M., Renaud S., Mamelle N., Salen P., Martin J. L., Monjaud I., Guidollet J., Touboul P., Delaye J. (1994) Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*, 343 (8911), 1454–1459.

calculée chez le rat par R. T. Holman. Puis, à partir de quelques points analysés chez l'Homme, Arild Hansen transposa chez lui la courbe établie chez le rat (1964), ouvrant la voie à des suppléments sans limitation, ni réserve.

La première notion de limite arriva peu après : en 1966, notre équipe établissait que, chez le nourrisson⁶⁷, à partir de 5 % de l'énergie totale sous forme d'acide linoléique, le taux d'acide arachidonique ne s'élève plus : toute supplémentation en acide linoléique au-delà de ce taux de 5 % semble donc au minimum inutile, voire dangereuse. Pour réaliser cette étude, j'avais eu la chance de pouvoir utiliser l'une des premières installations en chromatographie en phase gazeuse, ce dont Arild Hansen ne disposait pas. Ce résultat fut retrouvé par W. O. Caster chez le porc au niveau de divers tissus, dont le tissu cardiaque. Enfin, en 1971, Olegård et Svennerholm⁶⁸ confirmèrent chez le nourrisson tous nos résultats.

Une limite supérieure équivalente a été également décrite chez l'Homme adulte. Sans un apport énergétique de 5 à 6 % de l'énergie totale sous forme d'acide linoléique, un taux supérieur à 16 % de l'énergie totale sous forme d'acide oléique (49 g/jour) risque d'être dangereux. En effet, l'acide linoléique assure l'efficacité des récepteurs VLDL et LDL. Afin de ne pas sous-réguler ce récepteur LDL, un apport de 5 % de l'énergie totale sous forme d'acide linoléique semble indispensable, légèrement plus élevé que le rapport de 4 % de la Lyon Heart Study.

67. Mendy F., Hirtz J., Berret R., Rio B., Rossier A. (1968) Étude de la composition en acides gras polyinsaturés des lipides de nourrissons soumis à des régimes différents. *Ann. Nutr. Alim.*, 22, 267-285.

68. Olegård R., Svennerholm L. (1971) Effects of diet on fatty acid composition of plasma and red cell phosphoglycerides in three-month-old infants. *Acta Paediatr. Scand.*, 60 (5), 505-511.

Adéquation entre l'apport en acide linoléique chez l'Homme et ses besoins : une courbe en U

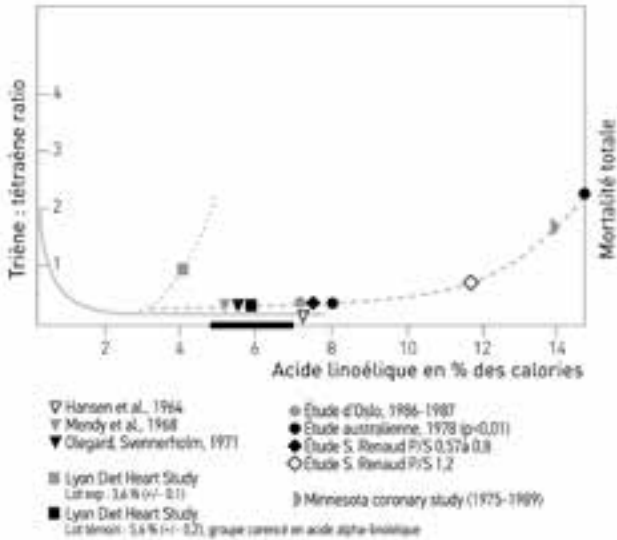


Figure 11 | Apport acide linoléique.

La courbe de gauche (trait continu) a été calculée chez le rat par Holman. À partir de quelques points analysés chez l'Homme, elle a été admise sans modifications pour l'Homme, ouvrant la voie à des suppléments en C18:2 n-6 sans limite et sans réserve. Cela a été contredit par les travaux de Mendy, Olegård et Svennerholm.

La courbe de droite (tirets) est une courbe construite, confortée par l'étude d'Oslo, l'étude australienne, la Minnesota Coronary Study et les premières études de Renaud.

La courbe centrale (pointillés) est déduite des travaux en gérontologie de Darcet et Driss, et confortée par les résultats de la Lyon Diet Heart Study. Le lot témoin de cette dernière était carencé en ALA à 0,27 % de l'énergie totale (seuil de carence 0,4 et LA/ALA = 20).

Source : adapté Mendy F. (2001) Fonctionnalité, résilience, maintenance, acides gras insaturés – Un exemple : l'acide linoléique et les récepteurs du LDL-cholestérol. *OCL*, 8 (4), 321-327.

■ Les besoins des hommes et femmes de plus de 75 ans

Le cas des personnes âgées de plus de 75 ans, peu étudié jusqu'à présent, est destiné à prendre de l'ampleur au regard du vieillissement de nos populations. Des travaux récents viennent d'être publiés. Si, de prime abord, ils semblent s'opposer, ils se complètent en réalité.

- « The CHANCE Project », méta-analyse de dix études prospectives regroupant 281 874 hommes et femmes, âgés de plus de 60 ans, centrée sur la mortalité cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux, est un énorme travail... une montagne accouchant d'une souris : « *Overall, greater adherence to the WHO dietary guidelines was not significantly associated with mortality, the results varied across regions.* »⁶⁹
- La récente étude Alphasolénage⁷⁰ (premières publications en 2015) a relevé que sur 188 sujets âgés de 85 ans environ, 40 à 60 % des sujets étaient porteurs d'un syndrome dysglycémique (60 % des hommes), 40 % d'un syndrome dyslipoprotéique (faibles HDL-cholestérol, faibles LDL-cholestérol), 35 % d'un syndrome métabolique et plus de 40 % d'un syndrome inflammatoire, renouvelant complètement la physiopathologie de cette tranche d'âge. Ces troubles sont reliés à des compositions en acides gras des phospholipides tissulaires différentes, avec une significativité importante ($p > 0,01$ ou $p > 0,001$). Dans certains cas, il apparaît une lipogenèse *de novo*, de mauvais augure. La conclusion la plus importante est que chez cette population, influencée par une communication antilipides qui

69. Jankovic N., Geelen A., Streppel M. T., de Groot L. C., Kieft-de Jong J. C., Orfanos P., Bamia C., Trichopoulou A., Boffetta P., Bobak M., Pikhart H., Kee F., O'Doherty M. G., Buckland G., Woodside J., Franco O. H., Ikram M. A., Struijk E. A., Pajak A., Malyutina S., Kubinova R., Wennberg M., Park Y., Bueno-de-Mesquita H. B., Kampman E., Feskens E. J. (2015) WHO guidelines for a healthy diet and mortality from cardiovascular disease in European and American elderly: The CHANCES project. *Am. J. Clin. Nutr.*, 102 (4), 745–756.

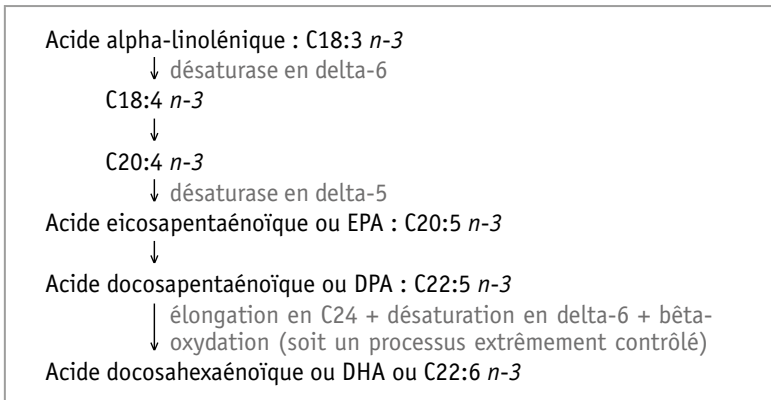
70. Henry O., Vaysse C., Lopez C., Driss F., Fonseca I., Simon N., Guillou C. L., Masselin-Silvin S., David J.-P., Combe N., Mendy F. (2015) Relationships between plasma and erythrocyte fatty acids in the *de novo* lipogenesis pathway, and metabolic disorders in French elderly patients. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, doi: 10.1002/ejlt.201500213.

n'a aucun sens, seulement 26 % de l'apport énergétique total est apporté sous forme de lipides. Carencées en acides linoléique et alpha-linolénique, ces personnes âgées développent une lipogenèse *de novo* anormale et dangereuse, pour compenser la faiblesse de leurs apports. Or, physiologiquement, la population âgée a besoin d'urgence d'un taux de 35 % de l'énergie totale sous forme de lipides, avec 5 % d'acide linoléique et 1 % d'acide alpha-linolénique en sn-2 en pourcentage de l'énergie totale.

FAMILLE ALPHA-LINOLÉNIQUE (*n*-3, OMÉGA-3)

L'acide alpha-linolénique est un acide gras polyinsaturé à 18 atomes de carbone, parent d'une famille d'acides gras polyinsaturés en oméga-3.

L'acide alpha-linolénique en sn-2 est transformé sans difficulté en ses dérivés, sous réserve néanmoins d'un taux ne dépassant que de peu 2 à 2,5 % de l'apport énergétique total.



Comme dans la famille linoléique, l'acide gras parent est traditionnellement d'origine végétale, mais certains de ses dérivés font partie intégrante du monde animal.

Sources exogènes

■ Sources exogènes de l'acide linoléique en sn-2, acide gras parent de la famille alpha-linolénique

L'acide alpha-linolénique est l'apanage de plusieurs huiles végétales : huile de lin (55 % des acides gras), huile de périlla (55 %), huile de cameline (35 %), huile de pourpier (32 %), huile de pépins de cassis (29 %), huile de salicorne (28 %), huile de moutarde (12,5 %), huile de noix (10 %), huile de colza (9,9 %), huile de soja (7,8 %). Mais seul l'acide alpha-linolénique en position sn-2 sur le triglycérol alimentaire est utile, soit un seul des trois acides gras portés par ce dernier. Tout apport dépassant les 33 % (seul un tiers des acides gras sont en position sn-2) est donc au minimum inutile, car très mal protégé de l'oxydation (huile siccative) non enzymatique ou d'une bêta-oxydation chez l'Homme.

En France, la consommation de noix, plutôt que d'huile de noix, a joué un grand rôle, six mois par an, dans la couverture des besoins en acide alpha-linolénique. En milieu méditerranéen, la consommation de pourpier (également appelé *purcelane*), directe sous forme d'un légume vert ressemblant à une salade (largement consommé en Crète) ou indirecte (consommation des œufs de poule ayant elle-même consommé du pourpier, responsable d'une teneur élevée en acide alpha-linolénique dans le jaune de ses œufs) a assuré aussi l'apport en acide alpha-linolénique. En Inde, c'est une variante de l'huile de colza, l'huile de moutarde, qui a assuré ce rôle.

■ Colza versus soja

Mais c'est la comparaison de la biodisponibilité de l'acide alpha-linolénique, selon sa position sur la molécule de triglycéride alimentaire, qui a bouleversé l'étude des deux principales huiles alimentaires, huile de soja et huile de colza, chez l'Homme.

Position en sn-2 sur le triglycéride alimentaire :

	Acide linoléique	Acide alpha-linolénique
Soja	43,00 %	27,00 %
Colza	60,00 %	60,00 % ⁷¹

En position sn-2, l'acide alpha-linolénique est protégé d'une bêta-oxydation ou d'une attaque oxydative non enzymatique. Il est donc préservé en vue d'utilisations biologiques privilégiées, d'une transformation préférentielle en dérivés supérieurs de la famille en *n*-3, ou oméga-3... Cette configuration induit des valeurs biologiques et des biodisponibilités très différentes de l'acide alpha-linolénique issu de l'huile de soja d'une part et de l'huile de colza d'autre part, seules huiles pour l'instant sérieusement étudiées.

R. T. Holman a établi par voie intraveineuse le besoin physiologique de l'Homme en acide alpha-linolénique à 0,54 % de l'énergie totale⁷². Par voie orale, sachant que seulement 60 % de l'acide alpha-linolénique est en position sn-2 dans l'huile de colza, cela implique que $(0,54 / 60) \times 100 = 0,9$ % de l'énergie totale est présente sous forme d'acide alpha-linolénique biodisponible, soit 2 g/jour pour 2 000 calories. Un calcul aussi simple (mais toutefois moins rigoureux que pour l'acide alpha-linolénique) permet d'évaluer le besoin en acide linoléique à 3,24 % en intraveineuse, correspondant à 5,4 % d'acide linoléique issu de colza et biodisponible à 60 %.

Ces deux résultats induisent un rapport préférentiel : 5,4 % d'acide linoléique / 0,9 % d'acide alpha-linolénique = 6/1. Cela correspond à des apports en acide linoléique de l'ordre de 12 g/jour et en acide alpha-linolénique autour de 2 g/jour environ pour 2 000 calories et pour un total de 14 g/jour d'acides gras polyinsaturés.

71. Moyenne basse.

72. Holman R. T., Johnson S. B., Hatch T. F. (1982) A case of human linolenic acid deficiency involving neurological abnormalities. *Am. J. Clin. Nutr.*, 35 (3), 617-623.

Le même calcul à partir de l'huile de soja donne des résultats très différents. Sachant que l'acide alpha-linolénique est biodisponible à 27 % dans le soja, pour obtenir, par voie orale et avec du soja l'équivalent du 0,54 % préconisé par Holman, il faut : $(0,54 / 27) \times 100 = 2$ % de l'énergie totale sous forme d'acide alpha-linolénique, soit 4,4 g/jour pour 2 000 calories, et un total d'acide linoléique autour de 7,53 % de l'énergie totale. Cela correspond à 16,7 g/jour d'acide linoléique et 4,4 g/jour d'acide alpha-linolénique, soit un total d'acides gras polyinsaturés de 21 g/jour !

En remplaçant le colza par le soja en tant que source d'acides gras polyinsaturés, l'apport en acides gras polyinsaturés passerait ainsi de 14 g/jour (6,3 % de l'énergie totale) avec le colza à 21 g/jour (9,8 % de l'énergie totale) avec le soja, pour le même résultat biologique (hors attaque oxydative non enzymatique). Durant toutes nos études chez l'Homme, aussi bien Serge Renaud que nous-mêmes (A. Crastes de Paulet, B. Descomps, F. Mendy et B. Jacotot) avons étudié essentiellement l'huile de colza. Toutes nos normes ont donc été établies avec l'huile de colza, parfois comparée à l'huile de soja. Très récemment, la côte Est des États-Unis s'est convertie au colza, alors que la côte Ouest reste fidèle au soja, et nous avons vu apparaître entre les groupes de Harvard et de Seattle les différences que nous avons signalées !

Un autre élément peut venir perturber encore potentiellement ce résultat : selon les travaux publiés en 2004 par E. A. Emken⁷³, « *Le pourcentage de conversion du C18:3 n-3, ou acide alpha-linolénique, était réduit de 40 à 54 % quand l'apport de C18:2 n-6, ou acide linoléique, était augmenté de 15 à 30 g/jour.* » Aussi, l'huile de soja, donnée en dose suffisante, crée de mauvaises conditions de transformation de l'acide alpha-linolénique en dérivés supérieurs (DPA n-3, DHA), mais aussi de l'acide linoléique en acide arachidonique

73.Emken E. A., Adlof R. O., Duval S. M., Shane J. M., Walker P. M., Becker C. (2004) Effect of triacylglycerol structure on absorption and metabolism of isotope-labeled palmitic and linoleic acids by humans. *Lipids*, 39 (1), 1-9.

(dès 5,5 % de l'énergie totale). Ainsi, alors que le consommateur d'huile de colza peut se passer d'huile de poisson, le consommateur d'huile de soja, du fait du « freinage » de la formation des dérivés supérieurs, ne le peut pas, à moins d'une consommation élevée en chair de poisson.

■ Sources exogènes des dérivés en C20 et C22 de l'acide alpha-linolénique oméga-3

L'EPA (C20:5 *n*-3) et le DHA (C22:6 *n*-3) caractérisent le monde « aquatique » des poissons et assimilés. Leur aliment principal : le plancton qui en est le principal régulateur. Le monde « terrestre » est pour sa part structuré autour de l'acide dihomogamma-linolénique ou DGLA, de l'acide arachidonique (le C20:4 *n*-6, équivalent de l'EPA C20:5 *n*-3 des poissons) et de l'acide adrénique C22:4 *n*-6. Le DHA est le seul acide gras en C22:6 *n*-3 réellement commun aux deux mondes. Il possède une fonction majeure unique au niveau du cerveau, du tissu neurologique et du tissu myocardique.

Les besoins nutritionnels en EPA sont quasi nuls et ceux en acide DHA préformé, en l'absence de transformation de l'acide alpha-linolénique, de l'ordre de 100–150 mg/jour. La source principale de DHA, et malencontreusement d'EPA, est le poisson. Il est situé, de la manière la mieux protégée, dans la chair de poisson. Deux repas de poisson par semaine sont suffisants pour assurer l'apport en DHA préformé protecteur.

Et les huiles de poisson ? L'engouement médiatique a fait exploser le marché des huiles de poisson, inexistant jusque-là, à l'exception de l'huile de foie de morue (développée pour sa richesse en vitamine D et la prévention du rachitisme), jusqu'à l'existence d'huiles de poisson « bio » ! Toutes ces huiles présentent des compositions très variables quant à l'apport en EPA et DHA, mais aussi des oxydabilités très différentes (voir plus loin).

**Poisson gras ou maigre ? Poisson d'élevage ou sauvage ?
Dérivés mercuriels ?**

Poissons gras : saumon, thon, hareng et sardine sont les plus communs. Mais les acides eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA) sont des composants des phospholipides des membranes. Le caractère gras du poisson ne constitue donc pas un avantage majeur, l'important étant les graisses membranaires et non celles de réserve.

Poisson maigres : colin, sole, turbot, morue... sont pratiquement dépourvus de graisses de réserve, mais possèdent des phospholipides membranaires de structure, riches en DHA protégé. Les crustacés sont également pauvres en matières grasses, mais riches en phospholipides de structure.

Élevage ou sauvage : sachant que le plancton, nourriture des poissons de haute mer, est responsable de la composition en lipides de ces derniers, on peut légitimement s'interroger sur l'intérêt des poissons d'élevage. L'élevage réduit-il l'intérêt nutritionnel ? Non, car les phospholipides de structure sont protégés et des taux protecteurs de DHA persistent.

Dérivés mercuriels : concernant l'apport en dérivés du mercure qui s'accumulent dans les chairs des poissons susceptibles de poser un problème chez les femmes enceintes, il est préférable de privilégier les poissons maigres ou des poissons d'élevage, plus contrôlés.

Dans le but d'obtenir un produit de qualité pharmaceutique, Hoffmann-La Roche sélectionna une huile extraite de la poche ophtalmique de thon, l'huile dite Ropufa. Puis, il confia à trois équipes des études cliniques : d'une part W. S. Harris aux États-Unis et C. von Schacky en Allemagne pour des études chez l'adulte, et d'autre part B. Descomps et moi-même chez le prématuré. Le but recherché était d'analyser les effets d'un rapport élevé acide docosahexaénoïque/acide eicosapentaénoïque (DHA/EPA). La composition de cette huile était la suivante : DHA/EPA = 4,7, soit un ratio très nettement différent des huiles de poisson habituelles, à teneur égale en DHA et

EPA ou à teneur supérieure en EPA. Nous reviendrons plus loin sur l'étude chez l'adulte.

Chez l'enfant, il s'agissait de savoir si un apport de 13,8 mg de DHA pour 200 calories (taux du lait maternel), comparé à un apport de 28,6 mg de DHA pour 200 calories (Ropufa), aboutissait à des taux analogues de DHA au niveau des phospholipides et à des taux différents d'acides arachidonique et adrénique. Nos résultats furent les suivants⁷⁴ :

- le taux de DHA mesuré au niveau des phospholipides circulants chez les prématurés supplémentés était semblable à celui retrouvé chez les prématurés allaités au sein ;
- de même, le taux d'acide adrénique (C22:4 *n*-6) était identique dans les deux cas ;
- en revanche, le taux d'acide arachidonique chez les prématurés au lait supplémenté en Ropufa était le plus bas des trois laits (lait maternel, lait supplémenté en acide alpha-linolénique et lait supplémenté en DHA-Ropufa), sans pour autant que cette différence soit significative. Très vraisemblablement, cette observation s'explique par le fait que le maximum de la supplémentation en DHA possible par cette voie chez le prématuré sur le plan physiologique était atteint. Au-delà, des équilibres physiologiques risquent d'être rompus ;
- le taux de C16:1 *n*-9 n'était pas augmenté.

Voies métaboliques de l'acide alpha-linolénique

Comme pour l'acide linoléique, il n'existe qu'une voie linéaire de la famille alpha-linolénique, parallèle à celle de l'acide linoléique. Dans le monde « terrestre », elle se déroule de la manière suivante : C18:3 *n*-3 → C18:4 *n*-3 → C20:4 *n*-3 → C20:5 *n*-3 → C22:5 *n*-3

74. Rodriguez A., Raederstorff D., Sarda P., Lauret C., Mendy E., Descomps B. (2003) Preterm infant formula supplementation with alpha linolenic acid and docosahexaenoic acid. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 57 (6), 727-734.

→ C22:6 *n*-3 (acide docosahexaénoïque ou DHA). Dans le monde « aquatique », l'importance de l'EPA est largement supérieure : il remplace l'acide arachidonique dans presque toutes les structures phospholipidiques. Ainsi, par exemple, dans l'huile de poisson « Ropufa », pourtant de teneur la plus basse en EPA, les taux d'EPA sont 3,5 fois supérieurs à ceux de l'acide arachidonique.

■ Les dérivés oxygénés

Comme pour la famille linoléique, une série d'enzymes oxygène-dépendantes, contrôlées pour certaines, non contrôlées pour d'autres, se sont révélées capables de produire des dérivés oxygénés à partir des lipides membranaires, principalement de l'EPA et du DHA. Ainsi, dans la famille alpha-linolénique comme dans la famille linoléique, la structure phospholipidique peut constituer une réserve de médiateurs libérables par les phospholipases membranaires (PLA2) ou cytoplasmiques. Une fois libérés, ces médiateurs peuvent être pris en charge par des cyclo-oxygénases (COX1 et COX2), des 5-, 12- ou 15-lipoxygénases, des mono-oxygénases. Ainsi, de même que la famille linoléique oméga-6 (*via* l'acide arachidonique) donne naissance, nous l'avons vu précédemment, à des leucotriènes, prostaglandines, lipoxines, thromboxanes, le métabolisme de la famille alpha-linolénique oméga-3 (*via* l'EPA et le DHA membranaires) peut également aboutir à la formation de dérivés oxygénés : prostaglandines PGG3, thromboxanes A3 et B3, leucotriènes, lipoxines, etc.

N'oublions pas la compétition entre les voies $n-3$ et $n-6$!

Lorsque l'on étudie la voie des $n-3$, il faut garder en tête qu'en parallèle, se déroule également la voie $n-6$. Ces deux voies sont symétriques : un acide gras (acide arachidonique pour la voie oméga-6, EPA et DHA membranaires pour la voie oméga-3) est libéré par la phospholipase membranaire (PLA2), puis soumis à l'action de diverses enzymes. Or, le ratio acide arachidonique/EPA doit être très proche de 6/1. Ainsi, la voie oméga-6 est « six fois plus alimentée » que la voie oméga-3. Un ratio qui est cohérent avec l'activité différentielle de l'enzyme en fonction de la famille.

De plus, l'activité des cyclo-oxygénases est nettement plus rapide avec les médiateurs $n-6$ qu'avec les médiateurs $n-3$. De la même façon, la leucotriène synthase est beaucoup plus efficace avec les dérivés $n-6$ qu'avec les dérivés $n-3$. Quant aux récepteurs, ils répondent 50 fois plus vigoureusement avec les leucotriènes $n-6$ qu'avec les leucotriènes $n-3$ ⁷⁵. Pour une « *Translation in Medicine* » correcte, encore faut-il tenir compte de ces éléments, ce qui est très rare !

L'EPA et le DHA membranaires peuvent être théoriquement convertis en médiateurs lipidiques. Mais, pour des raisons de compétition (voir encadré), il semble qu'il faille surtout s'intéresser aux dérivés oxygénés du DHA (C22:6 $n-3$), présent au niveau de membranes spécifiques à une quantité majoritaire et débarrassé de toutes les compétitions possibles avec un dérivé $n-6$. Ces dérivés oxygénés du DHA, appelés protectines, sont en train de livrer leurs secrets, notamment grâce au travail mené ces quinze dernières années par le Pr Charles Serhan⁷⁶ (Harvard Medical School, Boston, États-Unis).

75. Lands B. (2016) Choosing foods to balance competing $n-3$ and $n-6$ HUFA and their actions. *OCL Journal*, 23 (1), D114.

76. Serhan C. N. et al. (2000) Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *J. Exp. Med.*, 192, 1197–1204. Serhan C. N. et al. (2002) Resolvins: A family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J. Exp. Med.*, 196, 1025–1037. Serhan C. N. (2014) Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*, 510 (7503), 92–101.

Elles font partie des régulateurs de la réponse inflammatoire, de haut ou de bas niveau. Ainsi, la protectine PD1 possède un puissant effet anti-inflammatoire, sans effet antiagrégant.

Par la suite, ont été décrits d'autres dérivés oxygénés :

- les résolvines, de la série E, provenant de l'EPA, et leurs rôles dans la régulation de la réponse inflammatoire à côté des dérivés de la famille *n-6* (prostacyclines et thromboxanes). Leur découverte a relancé l'intérêt commercial des régimes enrichis en DHA ou, pire encore, en EPA. En effet, leur rôle au niveau du système nerveux, entre autres dans la résolution de l'inflammation latente, est très important. Pourtant, on ne répétera jamais assez que ces médiateurs très puissants sont rigoureusement contrôlés. Plus on s'éloigne de l'acide alpha-linolénique pour tendre vers une surcharge en dérivés supérieurs (EPA, absolument non physiologique, ou DHA), plus on s'approche d'une dérive pharmacologique qui nécessite les protocoles rigoureux de l'industrie pharmaceutique. Nous ne sommes plus dans le domaine, pourtant si riche, de la nutrition ;
- les marésines, issues du DHA, et synthétisées par les macrophages.

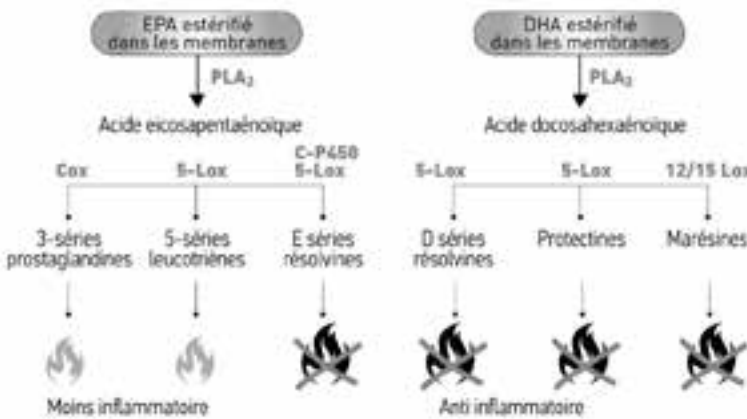


Figure 12 | Les dérivés oxygénés du DHA (C22:6 *n-3*).

Autres dérivés obtenus *ex vivo*

Alors qu'était découvert l'intérêt des résolvines, l'attention était attirée dans le même temps par deux scientifiques français (Michel Lagarde et Michel Guichardant) sur :

- les poxytrines, dérivés oxygénés du C20:4 n-3 et du DPA C22:5 n-3,
- et des dérivés dihydroxyles provenant de l'acide alpha-linolénique, synthétisables par la 15-lipoxygénase au niveau des plaquettes *in vitro*.

Ces dérivés ont été découverts au cours d'études *ex vivo* sur des suspensions plaquettaires, mais aussi sur des suspensions leucocytaires d'origine humaine, avec un gradient acide alpha-linolénique/DHA très élevé. Ils ont nécessité l'action d'une 15-lipoxygénase humaine recombinée.

Ces dérivés ont un motif clé : 10 *trans*, 12 *cis*, 14 *trans*, que l'on ne peut s'empêcher de comparer au motif en miroir 9 *cis*, 11 *trans* (*n*-7), 13 *cis* (*n*-5), présent dans la nature sous forme d'acide punique ou pomégranique, très largement présent dans l'huile de pépins de grenade ayant également un effet anti-inflammatoire.

■ **Neuroprostanes**

La peroxydation radicalaire du DHA conduit, *in vivo*, à la formation de neuroprostanes. Il semblerait que des effets sur les canaux ioniques du myocarde, responsables de la protection contre les arythmies ventriculaires, attribués très solidement au DHA, dépendraient de ces neuroprostanes. Cela ouvre une voie nouvelle à l'analyse des effets potentiels de cet acide gras très particulier qu'est le DHA. En France, l'équipe montpelliéraine de T. Durand travaille à mieux comprendre ces neuroprostanes.

■ **Les phytoprostanes**

Les phytoprostanes sont des dérivés lipidiques oxydés, provenant d'une peroxydation non enzymatique, donc non réellement contrôlée, de l'acide alpha-linolénique. Également appelées oxylipines, on

les trouve dans la plupart des végétaux riches en acide alpha-linolénique et leurs dérivés. Mais l'Homme peut également les synthétiser à partir de l'acide alpha-linolénique ingéré.

La découverte des oxylipines marque le début d'une longue quête visant à la compréhension du rôle des médiateurs lipidiques dérivés directement de l'acide alpha-linolénique dans le monde végétal, et des réactions non enzymatiques (et/ou enzymatiques dans le règne animal) autour de la double liaison clé en $n-3$ des oméga-3.

Au départ, ces oxylipines étaient réputées cytotoxiques. Par la suite, une comparaison avec les isoprostanes et les neuroprostanes, dérivés non enzymatiques de l'acide arachidonique et du DHA, a permis de comprendre leur rôle chez les végétaux dans les mécanismes de défense de la plante. Enfin, la 16-B1-phytoprostane posséderait des propriétés neuroprotectrices, activant la myélination et protégeant du stress oxydatif. Nous ne sommes sans doute qu'au début d'une longue aventure, que l'école française de Thierry Durand, à Montpellier, a déjà fait beaucoup progresser sur le plan analytique.

Intérêt de la famille alpha-linolénique en nutrition humaine

Le DHA (10 000 micromol) est le troisième acide gras présent au niveau du cerveau humain, après l'acide oléique (25 000 micromol), l'acide arachidonique (12 000 micromol) et avant l'acide adrénique (C22:4 $n-6$, 8 500 micromol/FB). Certains tissus comme la rétine contiennent presque exclusivement du DHA. En dehors de son rôle majeur au niveau du système nerveux et du cerveau, le DHA ou ses dérivés semblent jouer un rôle vital au niveau du système de régulation de la fonction myocardique (prévention des tachycardies ventriculaires, en général mortelles).

La découverte des protectines, dérivés du DHA, a mis en évidence un puissant rôle anti-inflammatoire, sans effet antiagrégant, au niveau du cerveau. Cela soulève la question de l'effet de dérivés $n-3$ sur un problème non résolu jusqu'ici : le contrôle

du syndrome inflammatoire de bas grade (inflammation de bas niveau, tendant à être chronique, qui peine à revenir à la normale), pourtant d'une très grande importance et ravageur dans la troisième partie de la vie.

Dans le monde animal, les trois acides gras en *n*-3 importants sont l'acide alpha-linolénique, l'acide docosapentaénoïque C22:5 *n*-3 et le DHA. Ils sont rarement étudiés ensemble. Nous essaierons de les analyser dans trois situations.

■ Famille alpha-linolénique et risque cardiovasculaire : l'indice oméga-3

L'American Heart Association recommande un apport de 1 g/jour d'EPA + DHA pour réduire le risque de mortalité cardiovasculaire (25 %) et de morts subites (45 %)⁷⁷.

En 1994, la Lyon Diet Heart Study avait démontré pour la première fois un effet préventif du risque de mort subite, grâce à un apport de 1 % de l'énergie totale sous forme d'acide alpha-linolénique en *sn*-2, soit environ 2 g/jour (ce qui permet de produire 100 à 150 mg maximum de DHA, soit dix fois moins que la recommandation de l'American Heart Association).

Devant l'intérêt de ces résultats, une étude comparative huile de tournesol *versus* huile de colza fut mise en place dans une population gériatrique avec pour objectif de comparer des facteurs de risque vasculaire et des indices de peroxydation lipidique⁷⁸. Cette étude a porté sur 56 sujets, avec deux périodes successives de 42 jours (première période tournesol, seconde période colza), soit :

77. Kris-Etherton P. M., Harris W. S., Appel L. J. (2002) American Heart Association. Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*, 106n(21), 2747-2757.

78. Travail de Driss F., Darcet P., Mendy F., publié par Driss F., Unesco 1-3 septembre 1994, édition AOCS, 1995, 210-217.

Acides gras en g/jour	Régime de base	Huile de tournesol	Huile de colza
Acide linoléique (LA)	22,4	29,2	20,2
Acide alpha-linolénique (ALA)	1,2	1	2,6
Ratio LA/ALA	18,6	29,2	7,7
Ratio P/S	0,76	1,07	0,78

L'effet de ces régimes sur la composition en pourcentage des acides gras des érythrocytes :

Acides gras	Valeurs initiales (m ± SD)	Période tournesol (m ± SD)	Période colza (m ± SD)
EPA (C20:5 n-3)	0,64 ± 0,41	0,58 ± 0,22 a	0,73 ± 0,31 a
Acide docosapentaénoïque (C22:5 n-3)	1,25 ± 0,70	1,23 ± 0,10	2,65 ± 0,80 b
DHA (C22:6 n-3)	5,22 ± 1,47	5,09 ± 1,30	6,67 ± 1,90 b

a = p < 0,05 ; b = p < 0,01.

Les résultats de cette étude confirmaient que les Hommes peuvent désaturer et allonger l'acide alpha-linolénique en sn-2 apporté par l'alimentation en ses dérivés supérieurs : l'acide docosapentaénoïque et le DHA dont les taux dans les membranes des globules rouges augmentent significativement. Chez l'Homme, l'acide docosapentaénoïque n-3 (C22:5 n-3) et le DHA sont les acides gras physiologiques majeurs ; l'EPA doit être oublié.

Quelques années plus tard, en 2004, dans le cadre du programme Ropufa évoqué plus haut, W. S. Harris et C. Von Schacky publièrent un article intitulé « *The omega-3 Index: A new risk factor for death from*

coronary heart disease? »⁷⁹. Le sponsoring de Hoffmann-La Roche est reconnu. L'huile de poisson étudiée est l'huile Ropufa, destinée à un usage adulte d'une qualité différente de celle que nous avons utilisée de notre côté chez les prématurés. Chez ces derniers, le ratio DHA/EPA était de 4,7 alors qu'il est de 1,64 pour un usage adulte, soit EPA = 11 %, DHA = 18 %. Dix ans séparent cette étude de celle menée en 1995 sur huile de tournesol *versus* huile de colza dans une population gériatrique. L'étude française semble inconnue des deux auteurs. Elle n'était en revanche pas inconnue de Roche.

Comme pour l'étude française comparant huile de tournesol *versus* huile de colza, le critère choisi est le taux d'oméga-3 au niveau des membranes érythrocytaires, mais seuls l'EPA et le DHA sont retenus. L'étude française portait sur 56 sujets âgés, tandis que celle-là porte sur 57 sujets nettement plus jeunes (45 ± 15 ans). Des apports de 0,5 à 2 g d'EPA + DHA sont étudiés. Avec la supplémentation en huile de Ropufa, l'index EPA + DHA passait de $4,7 \% \pm 0,9 \%$ dans le groupe placebo ($n = 22$) à :

- $7,9 \% \pm 7\%$ dans le groupe à 0,5 g/jour ($n = 22$, $p < 0,001$) ;
- $9,9 \% \pm 2,9 \%$ dans le groupe à 1 g/jour ($n = 9$, $p < 0,001$) ;
- $11,6 \% \pm 2,4 \%$ dans le groupe à 2 g/jour ($n = 4$, $p < 0,02$).

Les changements de la ligne de base sont significativement différents pour tous les groupes, excepté pour le groupe 1 g *versus* le groupe 2 g.

Une comparaison de cette étude avec celles de Gissi (étude italienne), Dart, la Cardiovascular Study, l'étude SCIMO (marine oméga-3), l'étude PHS (étude des médecins) et les deux études de Seattle suggèrent qu'un apport de 900 mg/jour d'EPA + DHA produirait un indice oméga-3 de protection de 9,5 %. Or, un indice autour de 8 % est associé au plus bas risque, alors que le plus haut risque est associé à un indice inférieur à 4 %. Malgré l'appui de W. S. Harris et

79. Harris W. S., Von Schacky C. (2004) The Omega-3 Index: A new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev. Med.*, 39 (1), 212–220.

de C. Von Schacky, à travers la société OmegaMetrix qui offrait des dosages sanguins du DHA afin de recommander éventuellement des suppléments, Hoffmann-La Roche abandonna la commercialisation du Ropufa.

■ Rôles comparés de l'acide alpha-linolénique et de l'acide docosapentaénoïque n-3 versus EPA et DHA vis-à-vis du risque d'insuffisance cardiaque

Finalement, il semble que ce n'est pas tant l'indice EPA + DHA qui compte, mais davantage l'acide alpha-linolénique (ALA) et l'acide docosapentaénoïque n-3 (DPA). C'est un nouveau paradigme qui se dessine. Le travail de J. B. Wilk, L. Djoussé *et al.*, publié en 2012 dans l'article « *Plasma and dietary omega-3 fatty acids, fish intake, and heart failure risk in the Physicians' Health Study* »⁸⁰, apporta une confirmation épidémiologique : « *Nos résultats sont en accord avec une relation non-linéaire inverse des phospholipides plasmatiques ALA et DPA, mais pas l'EPA ou du DHA, avec le risque de défaillance cardiaque. La consommation de poisson plus d'une fois par mois a été associée à un risque plus faible de défaillance cardiaque.* »

L'étude Women's Health Initiative avait montré que cinq repas de poisson par semaine abaissaient le risque de défaillance cardiaque, mais avait été incapable de mettre en évidence une association de cette diminution du risque avec un taux plus élevé de EPA + DHA.

Il en va de même avec la Physicians' Health Study, étude prospective réalisée chez l'Homme (1 572 cas contrôle sur $n = 19\,097$ sujets), dont le protocole repose sur une analyse des acides gras n-3 des phospholipides plasmatiques par chromatographie en phase gazeuse. L'âge moyen au moment des prélèvements était de 58 ± 7 ans. Les auteurs ont constaté une relation inverse et non linéaire

80. Wilk J. B., Tsai M. Y., Hanson N. Q., Gaziano J. M., Djoussé L. (2012) Plasma and dietary omega-3 fatty acids, fish intake, and heart failure risk in the Physicians' Health Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 96 (4), 882–888.

des taux d'acides linoléique et docosapentaénoïque au niveau des phospholipides plasmatiques, avec le risque de défaillance cardiaque. Ce risque n'était relié ni au taux d'EPA, ni au taux de DHA. Une consommation de poisson supérieure à une fois par mois était associée à un risque plus faible de défaillance cardiaque.

Comment expliquer ces effets ? Ils sembleraient liés à des actions hémodynamiques et à un effet anti-inflammatoire et, pour l'acide alpha-linolénique, à une diminution du risque de l'incidence de fibrillation ventriculaire.

Ce nouveau paradigme ALA + DPA vient confirmer :

- la première étude de P. A. Owren datant de 1964 (!) : « *la modification de l'agrégation plaquettaire est caractéristique de l'acide alpha-linolénique et n'est pas influencée par l'huile de foie de Morue* » ;
- la Lyon Heart Study de S. Renaud (1994) : le taux plasmatique d'acide alpha-linolénique, après un apport de 2 g/jour de cet acide gras en sn-2, diminue le risque d'incidence de fibrillation ventriculaire mortelle ;
- la supériorité de l'indice oméga-3 de Sainte-Périne (1994), dont nous reparlerons dans notre chapitre dédié à la biologie des lipides, qui prend en compte l'acide docosapentaénoïque (DPA) à la place de l'EPA : DPA + DHA couvrent les bénéfices cardiovasculaires et neurologiques des oméga-3 à très longue chaîne en C22.

■ Voies oxydatives non enzymatiquement contrôlées : différence entre les métabolites de l'EPA et du DHA

Il sera de plus en plus nécessaire de tenir compte des voies oxydatives non enzymatiquement contrôlées, mises essentiellement en œuvre par les excès d'apport. L'EPA constitue un cas particulier car, s'il n'a pas de rôle particulier chez l'Homme, il représente une étape très régulée dans la fabrication de l'acide docosapentaénoïque *n*-3 (DPA), prélude à la synthèse du DHA, cela à partir de l'acide alpha-linolénique en sn-2 alimentaire. Mais il existe peu d'informations sur les effets individuels de l'EPA et du DHA. Or des sources d'EPA

et de DHA séparées, issues d'algues, sont disponibles désormais dans le commerce.

Une équipe britannique du King's College de Londres vient de réaliser l'une des premières études, très importante, dans cette voie⁸¹. L'objectif principal de cette étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, menée auprès de 16 hommes de 35 à 70 ans, était de déterminer les effets vasculaires de l'EPA + DHA par rapport au DHA seul, durant la lipémie postprandiale, par rapport à un repas contrôle à haute teneur oléique. L'objectif secondaire était de caractériser les effets de repas gras enrichis en acide linoléique comparativement au contrôle. Sont mesurés les taux plasmatiques de 8-isoprostane F2-alpha, un dérivé oxydatif de l'acide arachidonique proposé comme indicateur non spécifique des maladies cardiovasculaires (le stress oxydatif contribue au développement des maladies cardiovasculaires).

Quatre repas riches en graisses sont proposés :

- un repas contrôle à haute teneur en acide oléique : huile de tournesol oléique (HOS ; contrôle) ;
- un repas à haute teneur en EPA + DHA : huile de tournesol + huile de poisson (FO ; 5 g EPA + DHA ; 3,1 g d'EPA ; 1,9 g de DHA) ;
- un repas à haute teneur en DHA : huile de tournesol + huile d'algues (AO ; 5 g DHA ; 5 g de DHA) ;
- et un repas riche en acide linoléique : huile de tournesol linoléique (HLS).

L'huile de tournesol oléique sert de témoin car elle induit une lipémie postprandiale élevée et perturbe la fonction endothéliale.

81. Purcell R., Latham S. H., Botham K. M., Hall W. L., Wheeler-Jones C. P. (2014) High-fat meals rich in EPA plus DHA compared with DHA only have differential effects on postprandial lipemia and plasma 8-isoprostane F2 concentrations relative to a control high-oleic acid meal: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, 100 (4), 1019-1028.

Évolution des concentrations plasmatiques en 8-isoprostane F2- α

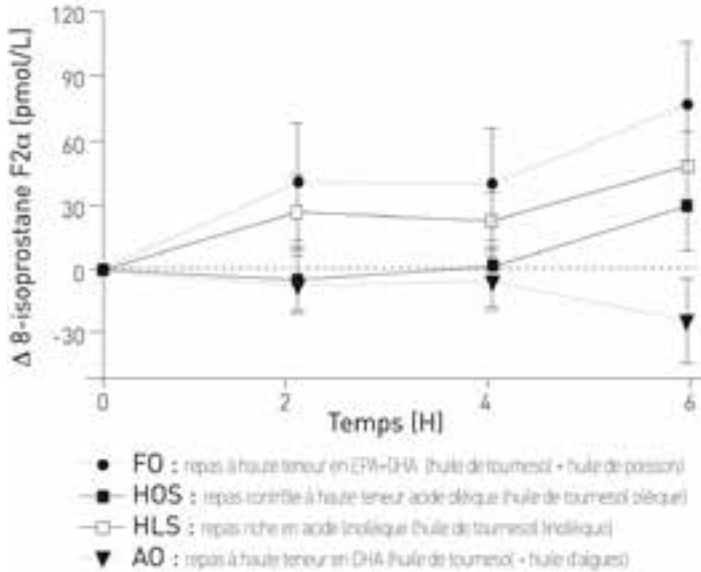


Figure 13 | Évolution plasmatique.

Source : Purcell *et al.* (2014) *Am. J. Clin. Nutr.*, 100 (4), 1019–1028.

Les résultats ? Les changements observés dans les taux plasmatiques de 8-isoprostane F2- α différaient selon les quatre périodes tests :

- le taux le plus élevé à 6 heures, témoignant d'un stress oxydatif élevé, était obtenu avec le repas FO à haute teneur en EPA + DHA ; il était supérieur au taux obtenu avec le repas témoin ($p < 0,05$) ;
- le taux obtenu avec le repas riche en acide linoléique HLS était supérieur au repas contrôle, mais à la limite de la significativité ;
- le taux obtenu avec le repas à haute teneur en DHA seul (AO) était nettement inférieur à celui du repas contrôle et au-dessous de la ligne de base à 0 h ($p > 0,05$). Le repas contrôle ne joue donc pas

son rôle de contrôle, une partie de l'acide oléique étant en position sn-3 ou sn-1.

Ainsi, dans cette étude, le DHA semble réduire la peroxydation lipidique radicalaire, alors que l'EPA l'augmente de façon spectaculaire... mais l'huile de tournesol également. D'où le titre retenu par les auteurs pour cette publication : « *High-fat meals rich in EPA plus DHA compared with DHA only have different effects on post-prandial lipemia and plasma 8-isoprostane F2alpha concentrations relative to a control high-oleic acid meal: A randomized controlled trial* » (« Les repas gras riches en EPA et DHA, par rapport au DHA seul, ont seulement des effets différents sur la lipidémie postprandiale et les concentrations plasmatiques en 8-isoprostane F2-alpha, comparativement à un repas contrôle à haute teneur en acide oléique : un essai contrôlé randomisé »).

À l'avenir, ces données ne pourront plus être négligées. L'EPA, sans action physiologique propre chez l'Homme, doit impérativement être séparé du DHA qui, dans ce cas précis, montre des actions métaboliques opposées.

» À retenir

L'acide linoléique est l'acide gras parent d'une famille en oméga-6, qui compte six acides gras en tout : l'acide linoléique C18:2 n-6, l'acide gamma-linolénique C18:3 n-6, l'acide dihomogamma-linolénique ou DGLA C20:3 n-6, l'acide arachidonique C20:4 n-6, l'acide adrénique C22:4 n-6 et l'acide docosapentaénoïque, ou DPA, C22:5 n-6. À condition de ne pas dépasser 6 % de l'apport énergétique total sous la forme d'acide linoléique *cis*, l'Homme a la possibilité de synthétiser, de façon régulée, tous les dérivés de la famille linoléique. Les acides gras hautement insaturés de la famille linoléique jouent un double rôle : celui « classique » de composant structurel des membranes des cellules, mais aussi celui de réservoir de médiateurs lipidiques (prostaglandines, etc.) formés par oxydation de ces acides gras. Reste la question des besoins : afin de ne pas sous-réguler ce récepteur LDL, un apport de 5 % de l'énergie totale sous forme d'acide linoléique semble indispensable.

L'acide alpha-linolénique est un acide gras parent d'une famille d'acides gras polyinsaturés en oméga-3 : acide alpha-linolénique C18:3 n-3, C20:4 n-3, acide eicosapentaénoïque ou EPA C20:5 n-3, acide docosapentaénoïque ou DPA C22:5 n-3, acide docosahexaénoïque ou DHA ou C22:6 n-3. Comme dans la famille linoléique, l'acide gras parent est traditionnellement d'origine végétale, mais certains de ses dérivés font partie intégrante du monde animal. L'EPA (C20:5 n-3) et le DHA (C22:6 n-3) caractérisent le monde « aquatique » des poissons et assimilés, sachant que le DHA existe également chez les animaux « terrestres ». Les besoins nutritionnels en EPA sont quasi nuls et ceux en acide DHA préformé, en l'absence de transformation de l'acide alpha-linolénique, de l'ordre de 100–150 mg/jour. Comme pour l'acide linoléique, il n'existe qu'une voie linéaire de la famille alpha-linolénique, qui mène du C18:3 n-3 au C22:6 n-3. Comme pour la famille linoléique, une série d'enzymes oxygène-dépendantes, contrôlées pour certaines, non contrôlées pour d'autres, se sont révélées capables de produire des dérivés oxygénés à partir des lipides membranaires, principalement de l'EPA et du DHA. Dans le monde animal, l'acide alpha-linolénique ou ALA, l'acide docosapentaénoïque n-3 ou DPA (C22:5 n-3) et le DHA sont les trois acides

gras physiologiques en n-3 majeurs capables de réduire le risque cardiovasculaire. Il semblerait que l'indice ALA + DHA soit associé également à une réduction de ce risque. Ainsi la somme EPA + DPA + DHA serait l'indice le plus judicieux pour recouvrir les bénéfices cardiovasculaires et neurologiques des oméga-3 à très longue chaîne en C22. Enfin, le DHA semble réduire la peroxydation lipidique radicalaire alors que l'EPA l'augmente.

Il existe un jeu d'équilibre symétrique entre les familles linoléique (oméga-6) et alpha-linolénique (oméga-3), à de nombreux niveaux, y compris en ce qui concerne leurs dérivés oxygénés : alors que le métabolisme de l'acide arachidonique donne plutôt naissance à des eicosanoïdes inflammatoires (leucotriènes, prostaglandines, lipoxines, thromboxanes), celui du DHA aboutit à des docosanoïdes anti-inflammatoires (résolvines, neuroprostanes, marésines). Mais il faut se souvenir que la famille linoléique (oméga-6) présente également une potentielle double action contradictoire, régulatrice, à travers l'action opposée des cyclo-oxygénases 1 (thromboxanes) thrombosantes, inflammatoires... et des cyclo-oxygénases 2 (prostacyclines) vasodilatatrices, anti-inflammatoires. L'oublier a conduit à une série d'accidents mortels.

5

Les acides gras *trans*

- › *Les acides gras trans, une invention diabolique de l'industrie ?*
- › *Pourquoi des acides gras trans dans la margarine ?*
- › *Les acides gras trans, tous dangereux ?*
- › *Forme cis ou trans, est-ce un détail ou est-ce que cela change tout ?*
- › *Qu'est-ce que les acides linoléiques conjugués ?*
- › *Les acides gras trans en n-7, un sujet physiologique d'avenir !*

Jusqu'en 1986, bien que parfaitement étudiés aux cours de réunions consacrées à la chimie industrielle, les acides gras *trans* d'origine industrielle ne suscitaient guère l'intérêt des biochimistes. Dans l'ouvrage *Lipids, Chemistry, Biochemistry and Nutrition*⁸², meilleure synthèse des travaux des années précédentes de l'école californienne, ce sujet et celui de « *L'hydrogénation, les matières grasses interestérisées* » n'occupaient que quelques lignes sur les 473 pages que compte

82. Mead J. F., Alfin-Slater R. B., Howton D. R., Pojak G. (1986) *Lipids, Chemistry, Biochemistry and Nutrition*, Plenum Press.

l'ouvrage : « *La biohydrogénation est pratiquement absente chez les animaux supérieurs. Elle a été découverte par Tove, chez des microorganismes du rumen en 1980. Le Butyrivibrio fibrisolvens isomérisé l'acide linoléique en trans-11, suivi par une hydrogénation qui transforme ensuite le C18:2, cis9, trans11, en C18:1, trans11.* » Il est possible que la biohydrogénation joue un rôle accessoire au niveau du microbiote intestinal chez l'Homme, tout au moins sur les acides gras à 18 atomes de carbone, ceux en C20 ou C22 n'étant pas métabolisés.

LES ACIDES GRAS TRANS PRODUITS PAR L'INDUSTRIE

Les premières margarines

L'hydrogénation catalytique industrielle transforme :

- l'acide oléique C18:1, *cis* 9 en acide élaïdique C18:1, *trans* 9 ;
- et l'acide linoléique C18:2, *cis* 9, *cis* 12 en C18:2, *trans* 9, *cis* 12, ou en C18:2, *cis* 9, *trans* 11.

Or, c'est cette double liaison *trans* 9 qui pose le plus de problèmes.

Mais pourquoi hydrogène-t-on les huiles végétales ? Pour élever le point de fusion du mélange afin d'obtenir une consistance semi-solide semblable à celle du beurre : alors que les huiles végétale sont liquides, les margarines végétales sont solides. Le problème de cette technique ? Elle modifie les acides gras insaturés *cis* en transformant des doubles liaisons *cis* en doubles liaisons *trans*, élevant certes leur point de fusion, mais détruisant complètement leur fonctionnalité.

Certaines margarines ont pu contenir, il y a 30 ans, de 30 à 45 % de *trans* alors que les huiles végétales n'en contiennent pas. Du fait de leur consommation, on a pu découvrir la présence de 4 % d'acide élaïdique C18:1 *n-9 trans* dans le lait maternel⁸³, de 12 à 14 % dans le tissu adipeux, 8,6 % dans des plaques d'athéromes... Mais A. J. Vergrosen, au début des années 1970, défendait l'idée qu'avec des

83. Picciano M. F., Perkins E. G. (1977) Identification of the trans isomers of octadecenoic acid in human milk. *Lipids*, 12 (4), 407–408.

apports adéquats en acides oléique et linoléique, l'effet des matières grasses hydrogénées était négligeable !

Trans d'origine industrielle et risque d'infarctus du myocarde

La publication de trois travaux majeurs notamment confirma définitivement, dès le début des années 1990, le caractère non physiologique des acides gras *trans* d'origine industrielle :

- selon R. P. Mensink⁸⁴ : « *The effect of trans fatty acids on the serum lipoprotein profile is at least as unfavorable as that of the cholesterol-raising saturated fatty acids, because they not only raise LDL cholesterol levels but also lower HDL cholesterol levels* » (« L'effet des acides gras *trans* sur le profil des lipoprotéines du sérum est au moins aussi défavorable que celui des acides gras saturés générant une hausse du cholestérol, car non seulement ils augmentent les niveaux de cholestérol LDL, mais également abaissent le taux de cholestérol HDL ») ;
- W. C. Willett⁸⁵ conclut que ses données « *support the hypothesis that consumption of partially hydrogenated vegetable oils may contribute to occurrence of coronary heart disease* » (« soutiennent l'hypothèse que la consommation d'huiles végétales partiellement hydrogénées peut contribuer à l'apparition de la maladie coronarienne ») ;
- et A. Ascherio et W. C. Willett que « *the hypothesis that intake of partially hydrogenated vegetable oils may contribute to the risk of myocardial infarction* » (« la consommation d'huiles végétales partiellement hydrogénées peut contribuer au risque d'infarctus du myocarde »).

84. Mensink R. P., Katan M. B. (1990) Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *N. Engl. J. Med.*, 323 (7), 439–445.

85. Willett W. C., Stampfer M. J., Manson J. E., Colditz G. A., Speizer F. E., Rosner B. A., Sampson L. A., Hennekens C. H. (1993) Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women. *Lancet*, 341 (8845), 581–585.

Pour protéger les populations du caractère inquiétant des *trans* d'origine industrielle, une législation a été ainsi progressivement mise en place dans plusieurs pays à partir de 2004, aboutissant peu à peu, de 2003 à 2015, à la révocation du statut de « *Generally Recognised as Safe* » des huiles partiellement hydrogénées dans l'alimentation. (Fed. Regist. 2015 :80 :34650) aux États-Unis. En pratique, cela permet d'abaisser petit à petit de plus de 50 % le taux d'acides gras *trans* d'origine industrielle, ou iTrans (acides élaïdique, palmitélaïdique, linoélaïdique) dans la population générale américaine entre 2000 et 2009, au regard des chiffres publiés en 2012⁸⁶ par le National Center for Environmental Health d'Atlanta (États-Unis). Actuellement, ce taux se situe autour de 0,56 % de l'énergie totale aux États-Unis.

Modification de la nomenclature

« Le remplacement de la classification habituelle : *Trans/cis*, par la désignation *E/Z* pour définir la géométrie des doubles liaisons est définitivement adoptée. Mais l'emploi de la désignation *Trans/cis* reste la plus usuelle pour l'instant. »

Source : Fahy E. *et al.* (2005) A comprehensive classification system for lipids. *J. Lipid Res.*, 45, 839–850.

Matières grasses interestérisées

En 1978, un autre processus permettant de solidifier les graisses avait été introduit par l'Indien Sreenivasan (Biochemistry and Food Technology Division, Bombay) : le processus d'interestérisation, qui repose sur le « remplacement », sur un triglycéride, d'un acide gras polyinsaturé situé en sn-2 par un acide gras saturé comme l'acide stéarique ou palmitique. Tout en améliorant le point de fusion, la

86. Vesper H. W., Kuiper H. C., Mirel L. B., Johnson C. L., Pirkle J. L. (2012) Levels of plasma trans-fatty acids in non-Hispanic white adults in the United States in 2000 and 2009. *JAMA*, 307 (6), 562–563.

tartinabilité et d'autres qualités physiques des margarines, la formation des isomères *trans* pouvait être ainsi diminuée. Il est à noter que des techniques d'hydrogénation intensive, transformant l'acide linoléique en position sn-2, en acide stéarique, aboutissaient de façon plus brutale au même résultat.

L'intérêt en termes de santé est alors étudié : David Kritchevsky⁸⁷ démontra, dans les années 1970, que, chez le lapin, l'athérogénicité de l'huile d'arachide brésilienne pouvait être diminuée après interestérisation, en diminuant la position de l'acide linoléique en sn-1 et en l'augmentant en sn-2.

Toutes les interrogations concernant la santé liées aux margarines ne sont pas pour autant résolues. Certes, l'augmentation du taux d'acide palmitique en sn-2 (du fait du processus d'interestérisation) n'est pas antiphysiologique (c'est même l'une des caractéristiques du lait maternel). Mais elle n'est pas suffisante. L'industrie a donc généralement recours à l'augmentation de l'acide stéarique en sn-2, par interestérisation ; cette étape fait suite à des techniques d'hydrogénation intensive, transformant l'acide linoléique, ou alpha-linolénique, en sn-2, en acide stéarique.

Ce process a deux conséquences :

- diminution de la biodisponibilité des deux acides gras physiologiques, les acides linoléique et alpha-linolénique ;
- augmentation de la biodisponibilité de l'acide gras saturé le plus inquiétant, l'acide stéarique.

Il reste à analyser, sur le long terme, les effets physiopathologiques de cette double conséquence.

87. Kritchevsky D., Kim H. K., Tepper S. A. (1973) Effect of colestipol (U-26,597A) on experimental atherosclerosis in rabbits. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 142 (1), 185–188.

Kritchevsky D., Tepper S. A., Kim H. K., Story J. A., Vesselinovitch D., Wissler R. W. (1976) Experimental atherosclerosis in rabbits fed cholesterol-free diets. 5. Comparison of peanut, corn, butter, and coconut oils. *Exp. Mol. Pathol.*, 24 (3), 375–391.

LES ACIDES GRAS TRANS D'ORIGINE NATURELLE

L'intense bataille médiatique « antigras » a abouti à la diminution de la consommation de matières grasses totales. De plus, on assista à une certaine forme d'auto-intoxication des équipes chargées de la recherche industrielle, voire nutritionnelle : formées habituellement à la recherche chez l'animal, elles se sont progressivement éloignées du monde biomédical et de la maîtrise de la « *Translation in Medicine* ». Pourtant, le problème des acides gras *trans* d'origine naturelle est le plus fascinant des problèmes qui se posent au biochimiste médical.

Famille n-7 trans : l'importance du motif n-7

L'hydrogénation catalytique industrielle donne naissance à une double liaison *trans* à la fois en delta-9 et *n-9 trans* sur les acides gras à 18 atomes de carbone. De son côté, la biohydrogénation, qui forme les *trans* d'origine naturelle, aboutit essentiellement à une double liaison *trans* à la fois en delta-11 et *n-7*, donc très différente. Cette double liaison va permettre la naissance d'une famille dont nous avons déjà largement parlé (voir le chapitre dédié aux acides gras mono-insaturés), la famille *n-7 trans*, qui découle de l'acide palmitoléique C16:1 *n-7 trans* :

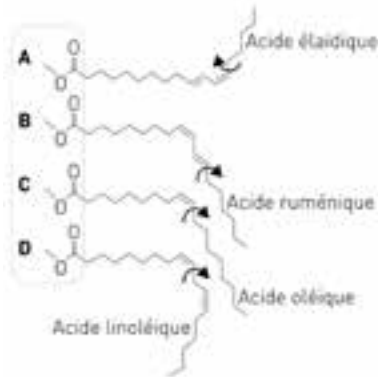
- **soit par l'extension vers l'extrémité carboxyle**, grâce à l'élongase 5 donnant l'acide vaccénique C18:1 *n-7 trans*, puis menant, après action de la désaturase 9, à l'acide ruménique C18:2 *n-7 trans* (ou 9 *cis*, *trans* 11) ;
- **soit à partir de l'extrémité méthyle terminale**, menant au C18:2, *n-5 cis*, *n-7 trans*, qui, après une désaturation en delta-9, donnera l'acide pucinique C18:3 *n-5 cis*, *n-7 trans*, *n-9 cis* (ou C18:3 9 *cis*, 11 *trans*, 13 *cis*).

À noter que le C18:2 *n-5 cis*, *n-7 trans* (ou 13 *cis*, *trans* 11) est, après l'acide ruménique, le deuxième acide gras *trans* du noyau primordial de la matière grasse lactique.

Comme déjà évoqué dans le chapitre « Acides gras mono-insaturés (oléique, palmitoléique et myristique) et leurs dérivés », la double liaison *n-7 trans* et le motif combinant les liaisons *n-5 cis*, *n-7 trans*

et *n-9 cis* ouvrent tout un domaine extrêmement novateur couvrant à la fois le monde végétal et animal, et la biochimie humaine. Cet ensemble qui va de l'acide oléique à l'acide palmitoléique *n-7 trans* et à l'acide pucinique devient l'un des sujets prometteurs de la biochimie et de la nutrition chez l'Homme.

Similitudes morphologiques



Cette représentation, adaptée de J.-J. Yin, M. P. Yurawecz, J. K. J. Kramer *et al.* (Advances in Conjugated Linoleic Acid Research, Vol. 3, AOCS, 2006) illustre bien la similitude des acides ruménique, oléique *cis* et linoléique. À des degrés différents, ces trois acides gras sont situés sur le même plan, évoquant des possibilités d'actions complémentaires. En revanche, l'acide dit linoléique conjugué C18:2, *trans* 10, *cis* 12, figurant dans le même tableau, est, comme l'acide élaïdique C18:1, *trans* 9, orienté dans un tout autre plan.

Les CLA ou acides linoléiques conjugués

Le terme d'« acides linoléiques conjugués », ou CLA (« *conjugated linoleic acids* »), désigne un groupe d'isomères de l'acide linoléique, naturellement présents dans la matière grasse des tissus d'animaux ruminants. De fait, le lait et ses dérivés, ainsi que la viande de bœuf ou de mouton, représentent les principales sources alimentaires de CLA : une étude

menée aux États-Unis auprès de 48 hommes et 47 femmes souligne que 92 % de l'apport en CLA est assuré par les produits laitiers (60 %) et la viande de bœuf (32 %) ⁸⁸. Pourquoi les ruminants spécifiquement ? Parce que les CLA sont générés par le métabolisme de l'acide linoléique sous l'action de bactéries anaérobies situées dans le rumen de ces animaux.

Dans la nature, tous les isomères sont loin d'être présents en même quantité : l'un des isomères, le C18:2 9 *cis* 11 *trans*, ou acide ruménique, prédomine largement, pouvant représenter jusqu'à 90 % des CLA totaux.

L'« histoire » des CLA repose sur un amalgame : la dénomination « acide linoléique conjugué », ou « *conjugated linoleic acid* », désigne à la fois :

- l'acide ruménique C18:2, 9 *cis*, 11 *trans*, membre de la famille *n*-7, très majoritaire, qui commence à être bien connu ;
- et les isomères minoritaires comme le C18:2, 10 *trans*, 12 *cis* de la famille *n*-6, bien moins connus.

Une homonymie totalement déroutante ou « perverse », car ces deux acides gras *trans* ont une stéréochimie totalement opposée et devraient donc être analysés séparément, pour éviter tout biais ininterprétable.

Or, à y regarder de plus près, les ratios entre ces isomères sont loin d'être identiques selon leur source :

- dans la nature, l'acide ruménique représente 90 % des CLA. Ainsi, si la consommation d'acide ruménique, sous forme de produits laitiers ou de viande bovine, atteint des taux de 150 à 400 mg/jour, celle de son isomère 10 *trans* 12 *cis* (troisième *trans* des produits laitiers) reste très faible, voire inexistante. L'équilibre repose sur un ratio 90/10 ;
- l'isomérisation de l'acide linoléique avec de l'hydroxyde de sodium ou de potassium, à 200 °C pendant 15 minutes, suivie d'étapes de cristallisation à basse température, donne un mélange dit CLA, contenant à peu près moitié-moitié de chaque isomère. Cela a ouvert des possibilités de commercialisation rentable, en particulier dans le

88. Herbel B. K., McGuire M. K., McGuire M. A., Shultz T. D. (1998) Safflower oil consumption does not increase plasma conjugated linoleic acid concentrations in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 67 (2), 332–337.

domaine des médecines parallèles et des compléments nutritionnels, à la législation peu contraignante... mais dans un ratio 50/50.

Partant du postulat que l'acide ruménique est connu de longue date dans l'alimentation humaine, à des taux compris entre 150 et 400 mg/jour, certains se sont autorisés à alléguer que le mélange 50/50 (et non 90/10 comme dans la nature) « *doit pouvoir être toléré sans problème au taux de 1 g à 3,4 g/jour* ». C'est ainsi que dans un contexte de médecine parallèle, un complément nutritionnel contenant ce mélange 50/50 de CLA a été commercialisé. Il a été soutenu et promu par une centaine d'études chez l'animal – poulet, souris, hamster, rat, lapin, porc, vache. Ce n'est qu'après l'apparition de lipodystrophie chez la souris (diminution de la quantité et du poids du tissu graisseux au niveau de la peau et dans le reste de l'organisme, comme les intestins par exemple) qu'une certaine inquiétude est enfin apparue. Le groupe Unilever a ainsi conduit une étude « *safety-in-use* » avec un mélange commercial, le Clarinol-80, mélange 1/1 des deux « acides linoléiques conjugués ». Les résultats ? L'étude de toxicité subchronique sur 40 rats (Clarinol à 1 %, 5 % et 15 %) a montré : des glycémies augmentées dès 1 % à la 13^e semaine ; une insuline augmentée (dès le taux de 1 % de Clarinol), puis, après une augmentation, diminuée à partir de la semaine 8 pour le lot de Clarinol à 15 %. Cette lipodystrophie n'a pas été confirmée chez l'Homme. La réduction du tissu adipeux serait de l'ordre de 1 à 9 %. Mais il semblerait que chez les sujets porteurs d'un syndrome métabolique, la résistance à l'insuline soit augmentée^{89,90}.

89. Risérus U., Arner P., Brismar K., Vessby B. (2002) Treatment with dietary trans10cis12 conjugated linoleic acid causes isomer-specific insulin resistance in obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 25 (9), 1516–1521.

Risérus U., Basu S., Jovinge S., Fredrikson G. N., Arnlöv J., Vessby B. (2002) Supplementation with conjugated linoleic acid causes isomer-dependent oxidative stress and elevated C-reactive protein: A potential link to fatty acid-induced insulin resistance. *Circulation*, 106 (15), 1925–1929.

90. Belury M. A., Mahon A., Banni S. (2003) The conjugated linoleic acid (CLA) isomer, t10c12-CLA, is inversely associated with changes in body weight and serum leptin in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J. Nutr.*, 133 (1), 257S–260S.

Au final, que penser de ces CLA ? Leurs propriétés anticarcinogéniques (voir encadré) n'ont pas encore convaincu, comme celles du rôle anti-obésité et différentes autres actions qui leur ont été attribuées : les études des effets des CLA sur le système cardiovasculaire chez l'Homme n'ont montré aucun résultat significatif. Il reste, semble-t-il, des effets variables sur les marqueurs de l'inflammation.

Il convient de noter que les doses étudiées en médecine, en expérimentation humaine, pratiquement toujours en association avec l'acide ruménique, sont toujours trop élevées pour une analyse sérieuse des effets physiologiques et/ou physiopathologiques.

CLA et cancer

Les dérivés conjugués de l'acide linoléique pourraient avoir des propriétés inhibitrices de la cancérogenèse. Au début des années 1980, une équipe a montré que la viande de bœuf grillée contient à la fois des substances mutagènes et une substance, identifiée ensuite comme un CLA, qui inhibe la mutagenèse⁹¹. En 2002, l'équipe américaine de J. D. Palombo évoquait la possibilité d'effets sur le cancer colorectal, par une possible action limitant la prolifération des cellules cancéreuses⁹². Depuis, de nombreuses études de carcinogenèse se sont succédé, sur le cancer du sein notamment, mais ne sont guère concluantes.

L'association sous le même vocable « CLA » de deux produits de stéréochimie totalement opposée ne pouvait amener qu'à une confusion totale. La reprise de travaux sur la famille *n-7 trans*, à doses physiologiques, en particulier dans le syndrome inflammatoire chronique latent ou de bas grade, nous paraît d'un plus grand avenir, une fois

91. Pariza M. W., Hargraves W. A. (1985) A beef-derived mutagenesis modulator inhibits initiation of mouse epidermal tumors by 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. *Carcinogenesis*, 6 (4), 591–593.

92. Palombo J. D., Ganguly A., Bistran B. R., Menard M. P. (2002) The antiproliferative effects of biologically active isomers of conjugated linoleic acid on human colorectal and prostatic cancer cells. *Cancer Lett.*, 177 (2), 163–172.

débarassée des artéfacts obligatoires introduits par la consommation concomitante de son opposé sur le plan stéréochimique : l'acide 10 *trans*, 12 *cis* (n-6).

Vaccénique cis, vaccénique trans : le détail qui change tout

L'acide vaccénique C18:1 possède une double liaison en position delta-11 (oméga-7) soit de type *cis* (acide *cis*-vaccénique), soit de type *trans* (acide *trans*-vaccénique). L'acide *trans*-vaccénique est un acide gras courant de la graisse des ruminants.

Un remarquable travail de J. H. Wu et R. N. Lemaitre (Département de médecine cardiovasculaire, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, États-Unis), publié en 2011 dans *The American Journal of Clinical Nutrition*⁹³, a mis en évidence le rôle pathogène de l'acide *cis*-vaccénique *via* le suivi de 2 890 hommes de 1992 à 2006.

	Ajustement sur l'âge et le sexe Rapport de hasards (95 % CI)	Ajustement multivariable Rapport de hasards (95 % CI)
Total CHD (maladies coronariennes) = 631 cas	0,67 (0,38–1,18)	0,75 (0,43–1,32)
Mort subite	6,5 (2,39–16,3)	7,63 (2,58–22,6)

La conclusion de l'équipe : « *Des concentrations plasmatiques plus élevées en acide cis-vaccénique 18:1 n-7 et en acide 7-hexadécénoïque 16:1 n-9 ont été associées à un risque élevé de mort subite par arrêt cardiaque, mais pas d'autres événements cardiovasculaires, excepté dans les analyses secondaires.* »

93. Wu J. H., Lemaitre R. N., Imamura F., King I. B., Song X., Spiegelman D., Siscovick D. S., Mozaffarian D. (2011) Fatty acids in the de novo lipogenesis pathway and risk of coronary heart disease: The Cardiovascular Health Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 94 (2), 431–438.

Rappelons que l'acide *cis*-vaccénique (C18:1 *n-7 cis*) est synthétisé par l'allongement du C16:1 *n-7 cis* (lui-même obtenu par la désaturation en delta-9 de l'acide palmitique C16:0). C'est une voie accessoire, due à l'élongase ELOVL-5. Normalement, le C16:1 *n-7* est désaturé en C16:2 *n-7* par la delta-6-désaturase.

En revanche, l'acide vaccénique *trans* endogène n'est pas considéré comme pathogène dans la mesure où il est transformé par la désaturase en delta-9, enzyme très puissante et présente, insulino-dépendante, en acide ruménique C18:2 *n-7*, delta 9 *cis*, delta 11 *trans*. Les spécialistes des acides gras *trans* d'origine industrielle ont eu beaucoup de mal à admettre l'existence d'un *trans* endogène « bénéfique », opposé au même acide gras *cis* « pathogène ». Ce n'est pourtant pas le seul exemple en biochimie.

En 2015, un travail paru dans *The American Journal of Clinical Nutrition*, sous le titre « *Vaccenic acid and trans fatty acid isomers from partially hydrogenated oil both adversely affect LDL cholesterol: A double-blind, randomized controlled trial* »⁹⁴, vint introduire quelque confusion. Une partie des conclusions (déjà connues) étaient parfaitement acceptables : « *However, evidence from animal studies and cells suggests that the c9,t11-CLA may beneficially affect, whereas trans-10cis CLA may adversely affect CDV risk* » (« Toutefois, les résultats d'études animales et *in vitro* suggèrent que le c9,t11-CLA peut produire des effets bénéfiques, tandis que le CLA *trans* 10 *cis* peut nuire au risque cardiovasculaire »). Dans cette étude, un apport élevé (10 à 18 fois les apports estimés aux États-Unis) d'acide ruménique C18:2 *cis* 9, *trans* 11 n'a pas d'effet hypocholestérolémique, mais un effet hypotriglycéridémique et un effet neutre sur les autres facteurs de risque cardiovasculaire.

94. Gebauer S. K., Destailats F., Dionisi F., Krauss R. M., Baer D. J. (2015) Vaccenic acid and trans fatty acid isomers from partially hydrogenated oil both adversely affect LDL cholesterol: A double-blind, randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, 102 (6), 1339–1346.

Les autres conclusions de cette même étude sont, à mon avis, plus discutables. L'étude a été réalisée sur quatre périodes de 24 jours, auprès de 95 participants (*in fine* sur 115), sur quatre lots ainsi définis, après correction :

- a) 0,1 % d'énergie provenant d'un mélange de TFA (isomères), qui joue le rôle de lot contrôle ;
- b) 3,93 % d'énergie sous forme d'acide vaccénique *trans* 11 (vaccénique *trans* 11 de synthèse), alors que les apports aux États-Unis sont évalués à 0,35 %, soit 8 à 10 fois les consommations observées ;
- c) 3,26 % d'énergie d'un mélange d'acides gras *trans* industriels (huile végétale hydrogénée), alors que les apports aux États-Unis sont évalués à 0,56 % ;
- d) 0,9 % d'énergie venant de l'acide ruménique C18:2 *cis* 9, *trans* 11.

Tous les régimes contenaient 34 % d'énergie provenant des lipides, les différences d'un lot à l'autre étant compensées par de l'acide stéarique. En réalité, ce que cette étude teste, ce sont les possibilités de transformation de l'acide vaccénique *trans* 11 en acide ruménique, et ce, à des taux au moins dix fois plus élevés que le flux naturel. De plus, l'acide vaccénique est introduit dans une séquence qui n'a rien à voir avec un flux naturel. Vouloir ainsi comparer certes deux isomères, le C18:1 *n-9 trans* (ou acide élaidique issu de l'hydrogénation industrielle), qui n'a aucun avenir, et l'acide vaccénique *trans* C18:1 *n-7*, delta-11 *trans*, dont l'avenir est la désaturation en delta-9 pour donner au minimum l'acide ruménique, *cis* 9, 11 *trans*, laisse songeur. Il semble que nous sommes dans un « syndrome d'auto-intoxication ».

Il faut remarquer, de plus, un effet favorable de l'acide vaccénique *trans* qui passe presque inaperçu : la diminution du fibrinogène, critère d'inflammation, avec l'acide vaccénique *trans* (lot b), à un seuil plus faible qu'avec tous les autres régimes, y compris le régime témoin (lot a). Par ailleurs, à ces taux, l'acide vaccénique *trans* augmentait le taux de cholestérol HDL, d'Apo A-1, d'Apo B, de lipoprotéine A (de 2 à 6 %, $p < 0,05$), alors que les *iTrans* n'induisent pas ces

effets. Une fois de plus, l'étude de la famille *n-7 trans* conduit à une réflexion sur l'un des sujets les plus prometteurs de la biochimie et de la nutrition : le contrôle du syndrome inflammatoire chronique latent ou de bas grade.

» À retenir

Pour rendre tartinables des huiles liquides, et ainsi proposer des margarines végétales, l'industrie a d'abord recouru à l'hydrogénation catalytique industrielle, qui transforme la double liaison cis 9 des acides oléique ou linoléique en une double liaison trans 9, cause de problèmes de santé. Certaines margarines ont pu être responsables, il y a 30 ans, de 30 à 45 % d'acides gras trans retrouvés ensuite dans le lait maternel, le tissu adipeux et des plaques d'athéromes. Pour protéger les populations du caractère inquiétant des acides gras trans d'origine industrielle, une législation a été ainsi progressivement mise en place dans les années 2000, permettant d'abaisser leur taux progressivement de plus de 50 %. À la place, l'industrie utilise un autre processus (l'interstérification) induisant une diminution de la biodisponibilité de deux acides gras physiologiques (les acides linoléique et alpha-linolénique) et une augmentation de la biodisponibilité de l'acide gras saturé le plus inquiétant, l'acide stéarique. Il convient d'analyser, sur le long terme, les effets physiopathologiques de cette double conséquence.

*Pour autant, il ne faut pas croire que les acides gras trans n'existent que dans les produits industrialisés. Leur synthèse se produit également dans le système digestif des ruminants (d'où la richesse en acides gras trans d'origine naturelle des laits et viandes issus de ces animaux) et dans d'autres tissus ou systèmes de Mammifères et humains, tant la synthèse d'acides gras trans en *n-7* est une réaction de base de la biochimie. Mais alors que l'hydrogénation catalytique industrielle donne naissance à une double liaison trans en *n-9*, la biohydrogénation, qui forme les acides gras trans d'origine naturelle, aboutit essentiellement à une double liaison trans en *n-7*, très différente. Le potentiel « santé » de cette liaison est sans doute important et encore sous-estimé. Mais*

le débat scientifique est pollué par des amalgames de vocabulaire (la dénomination « acide linoléique conjugué » désigne à la fois l'acide ruménique 9 cis, 11 trans et le C18:2 10 trans, 12 cis, deux acides gras trans avec une stéréochimie totalement opposée) et des tentatives commerciales avec des promesses de minceur ou de prévention de cancers (la vente de suppléments contenant ces deux acides gras en proportion égale contre un ratio 9/1 dans la nature).

Enfin, l'exemple de l'acide vaccénique, existant en versions cis et trans, souligne l'importance de la forme stéréochimique, mais aussi qu'il ne faut en aucun cas jeter l'opprobre sur tous les acides gras trans : pour cet acide gras, c'est la forme cis qui serait délétère et la forme trans bénéfique.

6

Les matières grasses de la vie « *The fats of life* »

- › En dehors des acides gras indispensables, existe-t-il des acides gras « essentiels » à une vie biologique avec la meilleure adaptabilité la plus durable possible ?
- › Pourquoi la quasi-totalité des acides gras jouent des rôles essentiels et sont les « matières grasses de la vie » ?
- › Existe-t-il une régulation des lipides ?
- › La concentration en acides gras dans notre corps est-elle à l'image de ce que nous consommons ?
- › Pourquoi le chat est-il carnivore ?
- › Tous les Mammifères présentent-ils des régulations similaires ?
- › Qu'est-ce qu'une élongase ? Une désaturase ?
- › Pourquoi dit-on que les oméga-3 sont en compétition avec les oméga-6 ? Dans quelle mesure ?

« *The great tragedy of science: The slaying of beautiful hypothesis by an ugly fact.* »

Thomas Huxley, 1870.

De la fin du XIX^e à la fin du XX^e siècle, le dogme souverain était cette affirmation de J. Von Liebig et de ses élèves : « *Les graisses et les glucides, en quantité équivalente sur le plan calorique, sont interchangeables sur le plan métabolique.* » L'erreur était grossière et pourtant, le dogme fut réaffirmé en 1902 par le P^r W. O. Atwater : « *dans un régime seuls comptent les protéines (Gr. d'Azote × 6.25) et les calories [...]. La graisse corporelle peut être formée à partir des graisses alimentaires, des glucides et sans doute également des protéines [...] approximativement selon les ratios protéines / graisses / glucides de 1/2,5/1.* »

Le concept de la pathogénicité de la lipogenèse *de novo* (la production de lipides à partir de glucides est une situation pathogène), s'opposant à l'interchangeabilité lipides-glucides (le corps fabrique des lipides à partir de glucides en situation « normale »), sera refusé durant tout le XX^e siècle !

Il faudra attendre, entre autres, la reconnaissance d'un besoin en certains acides gras indispensables, car non synthétisables par l'organisme humain, pour qu'une première brèche fissure le dogme souverain, après 50 ans de discussion acharnée. Cette première étape (cf. le premier chapitre « *Existe-t-il un besoin en lipides ?* ») prit un demi-siècle. On peut considérer qu'elle s'est achevée avec les notes de J. Mead de 1955–1960, définissant, à l'aide d'acides gras marqués au carbone 14 chez le rat, les séquences métaboliques menant des acides gras parents polyinsaturés non synthétisables et indispensables (les acides linoléique et alpha-linolénique) à leurs dérivés hautement insaturés en C20, et C22, constituant ainsi les familles linoléique ($\omega 6$ ou *n-6*) et alpha-linolénique ($\omega 3$ ou *n-3*) jouant des rôles essentiels. En même temps, J. Mead décrivait deux familles d'acides gras parents mono-insaturés synthétisables par l'organisme (donc non indispensables), la famille palmitoléique ($\omega 7$ ou *n-7*) et la famille oléique ($\omega 9$ ou *n-9*).

Dès les années 1960–1970, É. Le Breton soulignait la très grave confusion qu'entraînerait la dénomination américaine d'« *essential fatty acids* » (acides gras essentiels), opposée à celle retenue en France d'« acides gras indispensables ». En effet, un acide gras synthétisable

par l'organisme (à vitesse variable ou non) peut jouer un rôle « essentiel », vital. Le choix terminologique américain s'avère d'autant plus surprenant que, dans le cas des acides aminés, la dénomination de « *dispensable / indispensable amino acids* » était retenue.

Il faudra 20 ans pour que le travail de Jeff McIlhinney⁹⁵ (Oxford, Royaume-Uni), publié sous le titre de « *The fats of life: The importance and function of protein acylation* », ainsi que celui de Stuart McLaughlin et A. Aderem⁹⁶ (université d'État de New York, États-Unis), soient enfin compris. La notion de « matières grasses de la vie » (« *The fats of life* ») comprend tout autant les acides gras mono-insaturés (voir le chapitre dédié) que la plupart des acides gras saturés (cf. chapitre « *Acides gras saturés : l'heure du renouveau* »).

Durant les deux premiers tiers du xx^e siècle, le mode de réflexion générale, dans le domaine des lipides, s'est avéré très manichéen : affirmation-exclusion, présence-absence, opposition-exclusion. Il provenait d'un long travail sur l'identification des nutriments indispensables, affirmant que tel acide gras était indispensable et tel autre non.

Pourtant, très tôt, l'existence de régulations plus complexes fut soupçonnée. Mais très (trop ?) grande était la tentation d'attribuer la primauté des premiers effets observés au seul objet de son étude, en occultant tout le reste, y compris l'acide gras parent de celui étudié. Un raccourci au mépris de toute conception d'une régulation homéostasique. Et pourtant, comme nous n'avons de cesse de l'écrire dans cet ouvrage, « *la science ne doit pas être une mutilation considérable de la vérité* » (René Thom, 1984). En matière de physiologie, les mots compétition, équilibre et synergie doivent définitivement enterrer les mots opposition et exclusion.

95. McIlhinney R. A. J. (1990) The fats of life: The importance and function of protein acylation. *Trends Biochem. Sci.*, 15, 10, 387–391.

96. McLaughlin S., Aderem A. (1995) The myristoyl-electrostatic switch: A modulator of reversible protein-membrane interactions. *Trends Biochem. Sci.*, 20 (7), 272–276.

Review / Kim J., Shishido T., Jiang X., Aderem A., McLaughlin S. (1994) Phosphorylation, high ionic strength, and calmodulin reverse the binding of MARCKS to phospholipid vesicles. *J. Biol. Chem.*, 269 (45), 28214–28219.

LA NÉCESSITÉ D'UNE VISION GLOBALE NE FUYANT PAS LA COMPLEXITÉ

Il fallut de nombreuses années pour comprendre que la vitesse de synthèse de certains dérivés des acides gras pouvait devenir temporairement insuffisante, pour des raisons physiologiques ou pathologiques, et ce, de manière temporaire ou pour une plus longue durée. De même, des équilibres entre les apports exogènes et la synthèse endogène, présents depuis la nuit des temps, ne pouvaient être rompus spontanément. Qu'il fût végétarien ou carnivore, l'Homme ingérait des structures phospholipidiques aussi riches en acides gras polyinsaturés qu'en acides gras saturés. Ainsi, son organisme vivait d'un équilibre entre les apports alimentaires en lipides et ceux issus d'une synthèse, tant pour les acides gras insaturés que saturés. L'apport n'est jamais aussi bas que la synthèse ne peut le compenser, avec une exception cependant : les périodes de famine.

Ce n'est que durant la seconde moitié du xx^e siècle que l'on s'aperçut, avec difficulté, que, au moins sur le plan expérimental, cet équilibre pouvait être artificiellement rompu par l'expérimentateur. Ce n'est qu'après 15 ans de travaux, biaisés par des régimes appauvris au maximum en acides gras saturés, centrés sur des huiles riches en acides gras insaturés (colza entre autres), que J. Beare-Rogers eut au moins le mérite d'adresser une lettre de repentance au journal *Nutrition Reviews*⁹⁷ : « *Are Saturated Fatty Acids Essential in the Diet? [...] some caution should be exercised. Is the old adage about moderation in nutrition matters no longer applicable to saturated fatty acids?* » (« Est-ce que les acides gras saturés sont essentiels à nos régimes alimentaires ? Des précautions doivent être prises. Est-ce que le vieil adage invitant à la modération en nutrition ne serait plus applicable aux acides gras saturés ? »)

L'équilibre peut également être rompu en dehors des laboratoires, de manière temporaire ou pour une longue durée. L'Homme s'avère toujours capable de faire naître des anomalies environnementales

97. Beare-Rogers J. (1995) Are saturated fatty acids essential in the diet? *Nutr. Rev.*, 53 (9), 269.

aptes à bloquer et/ou rendre peu efficaces certaines voies métaboliques. Ainsi, par exemple, les phytostérols de certaines margarines ont inhibé l'hydroxylation hépatique en 25 de la vitamine D3. Par conséquent, *ipso facto*, l'Homme peut rendre certains dérivés conditionnellement indispensables (voir encadré).

De l'art de rompre de fragiles équilibres

L'Homme est capable de synthétiser le 7-déhydrocholestérol, présent au niveau de sa peau, mais seule l'irradiation solaire lui permet de synthétiser à partir de ce 7-déhydrocholestérol la fameuse vitamine D3 ou cholécalciférol. Il s'ensuivra une hydroxylation en 25 au niveau du foie, puis une autre en 1 au niveau du rein, qui donneront naissance à la forme active de la vitamine D. Une vitamine D largement médiatisée dans nos sociétés à la population vieillissante, exposée au risque d'ostéoporose.

Or, chez l'Homme, les phytostérols inhibent l'hydroxylation hépatique en 25⁹⁸.

Ainsi, dans de telles situations, l'exposition de sa peau au rayonnement du Soleil et l'apport en (pro)vitamine D3 ne suffisent plus : c'est le 25-OH-cholécalciférol qui est devenu indispensable.

Les réflexes ont la vie dure. Celui de réfléchir par opposition-exclusion entraîna, suite à la publication d'études comme la Seven Countries Study (voir le chapitre sur les gourous), une chute de la consommation de lipides, une augmentation de la consommation de glucides (« *Regimes Low-Fat, High Carbohydrates* ») et, dans la foulée, une augmentation de l'obésité, du syndrome métabolique et du diabète de type 2.

Il était grand temps de quitter ce mode de réflexion pour une vision plus globale prenant en compte non seulement des phénomènes de compétition interfamiliale, mais aussi intrafamiliale, d'équilibre, de synergie... et d'entrer dans le XXI^e siècle.

98. Hendricks H. F. et al. (2003) Safety of long-term consumption of plant sterol-esters enriched spreads. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 57, 669-681.

Dès 1990–1995, avec les travaux de Jeff McIlhinney⁹⁹ (Oxford, Royaume-Uni), ainsi que ceux de Stuart McLaughlin et A. Aderem¹⁰⁰ (université d'État de New York, États-Unis), le changement de paradigme débuta. La myristoylation de certaines protéines est reconnue comme une étape indispensable à leur fonctionnement dans la transduction de signaux cellulaires essentiels, comme nous l'avons vu dans notre chapitre dédié aux acides gras saturés. Il s'agit donc d'un rôle physiologique capital, très éloigné des rôles « habituels » prêtés aux acides gras essentiels polyinsaturés.

En réalité, c'est au cours des études de populations protégées (B. Jacotot, Inserm U32 1980–1986, cf. chapitre dédié à la biologie des lipides) que, pour la première fois, la question de l'équilibre entre les sources endogène et exogène (en l'occurrence pour l'acide myristique) s'est posée. Parmi les sept huiles de table étudiées, c'est paradoxalement avec celle qui apportait le moins d'acide myristique alimentaire (exogène), à savoir l'huile de tournesol, que l'on obtenait les taux les plus élevés d'acide myristique au niveau des phospholipides circulants ! Une liposynthèse de suppléance s'était ainsi déclenchée pour compenser des apports alimentaires insuffisants. Ce résultat a depuis été confirmé, par exemple au cours d'une étude comparant l'huile de tournesol à l'huile de colza menée chez une population âgée (âge moyen de 85 ans) : l'étude dite Alphasolénage (2009–2014)¹⁰¹, dont nous avons déjà parlé à plusieurs reprises dans les précédents chapitres. Ainsi, a été ajoutée une nouvelle famille à la classification de J. Mead, la famille myristique-myristoléique (en oméga-5).

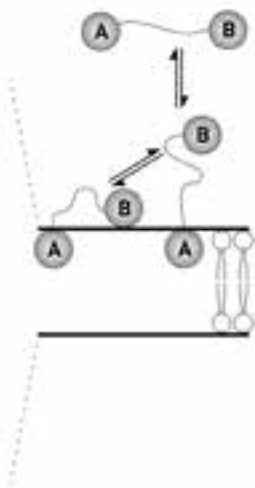
99. McIlhinney R. A. J. (1990) The fats of life: The importance and function of protein acylation. *Trends Biochem. Sci.*, 15, 10, 387–391.

100. McLaughlin S., Aderem A. (1995) The myristoyl-electrostatic switch: A modulator of reversible protein-membrane interactions. *Trends Biochem. Sci.*, 20 (7), 272–276.

Review / Kim J., Shishido T., Jiang X., Aderem A., McLaughlin S. (1994) Phosphorylation, high ionic strength, and calmodulin reverse the binding of MARCKS to phospholipid vesicles. *J. Biol. Chem.*, 269 (45), 28214–28219.

101. Henry O. et al. (2015) Metabolic disorders and blood fatty acids status in hospitalized very old patients: Part I of the Alpha-linolenage study. *OCL*, 22 (3), D305.

Les peptides myristoylés : le modèle moléculaire de l'interaction de la région amino-terminale de la protéine SRC avec une membrane bicouche



La protéine SRC contient quatre domaines importants : le domaine amino-terminal, les domaines homologues SH3 et SH2 qui permettent les interactions protéines-protéines, et un domaine sensible à la tyrosine kinase (pouvant être phosphorylé-déphosphorylé). Lors de la myristoylation, une liaison amide se forme entre la fonction amine de la protéine SRC et la fonction acide de l'acide myristique. Cette modification permet à la protéine de se fixer à la membrane interne de la cellule.

Ce modèle simplifié représenté ici illustre la coopération rendue possible par la liaison de la chaîne d'acide myristique avec les résidus basiques. Le domaine de liaison membranaire de la protéine SRC est représenté par deux sites, A (chaîne acyle) et B (résidus basiques), reliés par un « cordon » flexible, de longueur r .

Quand A pénètre dans la membrane, B est confiné dans un hémisphère de rayon r , qui augmente grandement la possibilité que ce domaine basique rentre en contact et se lie de façon électrostatique aux têtes acides phospholipidiques. Ainsi les interactions hydrophobiques et électrostatiques agissent ensemble pour fixer la protéine à la membrane.

Source : Mendy F. (2005) Synergie et acides gras – XXI^e siècle : une ère nouvelle pour les lipides. *OCL*, 12 (1), 5-15.

LES COMPÉTITIONS INTER- ET INTRAFAMILIALES : COMPÉTITION, RÉGULATION, HOMÉOSTASIE

La notion de famille

L'énorme travail de J. Mead, publié en 1955–1960, avait permis de définir quatre familles d'acides gras insaturés :

- la famille oléique ($n-9$ ou oméga-9), dont les membres peuvent être produits à partir d'un acide gras « parent » synthétisable par l'organisme : l'acide stéarique (C18:0), à partir duquel sera fabriquée toute sa famille jusqu'au C18:1 $n-9$ (acide oléique), C24:1 $n-9$ pour une part et C20:3 $n-9$ pour une autre part ;
- la famille palmitoléique ($n-7$ ou oméga-7), dont les membres peuvent être produits à partir d'un acide gras « parent » synthétisable par l'organisme : l'acide palmitique (C16:0), qui permet de fabriquer tous les acides gras de la famille jusqu'au C16:1 $n-7$ (ou acide palmitoléique), C20:4 $n-7$;
- la famille linoléique (oméga-6), dont les membres peuvent être produits à partir d'un acide gras « parent » non synthétisable par l'organisme : l'acide linoléique (C18:2 $n-6$) ;
- et la famille alpha-linolénique (oméga-3), dont les membres peuvent être produits à partir d'un acide gras « parent » non synthétisable par l'organisme : l'acide alpha-linolénique (C18:3 $n-3$).

D'emblée, fut admise une loi, jamais démentie depuis : un acide gras d'une famille polyinsaturée, ou mono-insaturée, ne peut passer d'une famille à l'autre. Très vite, on se rendit compte que les familles mono-insaturées pouvaient conduire à des acides gras polyinsaturés *via* une synthèse endogène, en l'absence d'apports suffisants en acides gras parents indispensables et/ou de synthèse insuffisante de certains de leurs dérivés physiologiques.

Dès 1968, ce mécanisme était décrit (F. Mendy) comme « endogène », complété par une « redistribution systémique » (confirmée par E. M. Lands et R. Kulmacs en 1986), déplaçant des acides gras jouant un rôle essentiel des sites moins stratégiques vers des sites plus importants.

Compétitions interfamiliales

La seconde partie du XX^e siècle nous avait habitués aux compétitions entre deux familles : celles de l'acide linoléique et de l'acide alpha-linolénique. La raison ? Des systèmes enzymatiques communs d'estérifications (« *retailoring process* »), d'élongations, de désaturations face aux phospholipases, à la lécithine-cholestérol acyltransférase, aux cyclo-oxygénases, lipoxygénases... Ainsi, parce que les nombreuses enzymes métabolisant les acides gras polyinsaturés essentiels ne font pas complètement la distinction entre les structures en *n-6* et *n-3*, ce sont les abondances relatives entre les AGPI *n-3* et *n-6* qui conditionnent leur taux respectif de métabolisation. Par conséquent, c'est le rapport entre ces deux acides gras parents qui contrôle l'équilibre entre les AGPI à longue chaîne (AGPI-LC) en *n-3* et *n-6* s'accumulant dans les tissus.

Cette « *competitive hyperbolic interaction* » (interaction compétitive hyperbolique) liant les apports alimentaires en acides linoléique et alpha-linolénique aux teneurs des phospholipides tissulaires en acides gras hautement insaturés en *n-6* ou en *n-3* s'avère très importante, particulièrement dans le cas d'apports déséquilibrés. Elle peut être parfaitement définie chez le végétarien. Chez l'omnivore et le carnivore, l'apport direct en dérivés supérieurs – acide arachidonique (C20:4 *n-6*), DHA (C22:6 *n-3*)... – vient interférer et rend très critiquables les équations établies chez le rat ne consommant spontanément que les acides gras parents (acide linoléique et acide alpha-linolénique).

En réalité, cette transformation de l'acide linoléique et de l'acide alpha-linolénique en leurs dérivés supérieurs est à la fois autorégulée dans chaque famille (ainsi un apport trop élevé en acide linoléique freine la transformation de l'acide linoléique en acide arachidonique...) et régulée par la compétition entre familles, particulièrement dans le cas d'apports déséquilibrés en acide linoléique et/ou acide alpha-linolénique (en raison de systèmes enzymatiques communs).

Le risque de ces compétitions entre les familles (que ce soit dans le cadre d'une stratégie de modifications du rapport entre l'acide linoléique et l'acide alpha-linolénique alimentaires, ou de suppléments)

directes en acides gras hautement insaturés en $n-6$ ou $n-3$) est la modification des proportions de ces acides gras hautement insaturés dans les phospholipides tissulaires : une diminution des apports en acides gras oméga-3 augmente la proportion d'acides gras oméga-6 dans le tissu sous forme d'acides gras hautement insaturés ; symétriquement, l'augmentation des apports en oméga-3 diminue la proportion d'acides gras hautement insaturés en oméga-6 dans les tissus. Ainsi, une baisse de la consommation d'oméga-3 ouvre la voie à une réponse tissulaire excessive par le biais des dérivés de la famille oméga-6, avec leurs corollaires pathologiques : athérosclérose, thrombose, arythmie.

Comme l'avait montré W. E. Lands dès 1973¹⁰², l'acide linoléique et l'acide alpha-linolénique alimentaires constituent, en tant que sources d'eicosanoïdes en oméga-6 ou oméga-3, des « *resident drugs* » (médicaments internes) libérables par la phospholipase A2. Ainsi, augmenter la quantité d'acides gras hautement insaturés en $n-3$, en diminuant les hautement insaturés en $n-6$, pourrait diminuer les possibilités de synthèse de thromboxane A2 (de la famille $n-6$), principal agent de la thrombose. Il semble néanmoins que cette action de régulation s'avère moins importante que celle habituellement prévue, en dehors de cas extrêmes, en raison de cinétiques différentes des dérivés de l'acide linoléique et de l'acide alpha-linolénique¹⁰³.

Compétitions intrafamiliales

La compétition intrafamiliale est l'élément clé de la régulation homéostatique. Elle est totalement indépendante de la compétition interfamiliale. Elle est hors d'atteinte d'une régulation nutritionnelle, pour le moment.

Pour mieux comprendre comment fonctionne cette compétition intrafamiliale, un détour par la biochimie s'avère de nouveau

102. Lands W. E. M., LeTellier P. R., Rome L. H., Vanderhoek J. Y. (1973) Inhibition of Prostaglandin Biosynthesis. *Advances in Bioscience*, 9, 15–27.

103. Lands B. (2016) Choosing foods to balance competing $n-3$ and $n-6$ HUFA and their actions. *OCL*, 23, 1, D114.

nécessaire. Les acides gras, pour être incorporés dans les phospholipides membranaires, sont préalablement détachés des phospholipides par des phospholipases. La phospholipase A2 libère de la position sn-2 des phospholipides l'acide gras hautement insaturé occupant cette position centrale du triglycéride, qu'il s'agisse de :

- l'acide arachidonique (C20:4 *n*-6), précurseur le plus abondant, source d'eicosanoïdes, dérivés oxygénés inflammatoires et thrombosants ;
- ou de l'EPA (C20:5 *n*-3), source d'autres dérivés oxygénés, moins inflammatoires, voire non thrombosants.

À propos des eicosanoïdes

Les eicosanoïdes sont des substances dérivées d'acides gras insaturés, dont la structure générale comprend 20 atomes de carbone.

On les trouve dans tous les organes et tissus, où elles jouent des rôles divers rappelant les fonctions des hormones : régulation, médiateur dans l'activité des cellules (par exemple dans la contraction des muscles lisses), agrégation plaquettaire, sécrétion gastrique, etc.

On compte notamment parmi les eicosanoïdes les prostaglandines, leucotriènes, thromboxanes, prostacyclines, lipoxines, etc.

L'acide arachidonique peut être oxydé soit par les cyclo-oxygénases – ce qui aboutira à la formation de prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes – soit par les lipo-oxygénases pour former les leucotriènes et les lipoxines notamment.

Une autre démarche moins « écologique » est également envisageable : recourir à des corticostéroïdes qui, en inhibant la phospholipase A2, rendent la libération d'acide arachidonique et/ou d'EPA impossible... et, par conséquent, l'entrée dans les quatre voies de synthèse d'eicosanoïdes, à savoir :

- la voie des cyclo-oxygénases 1, enzymes produites physiologiquement par la plupart des tissus, en particulier l'estomac, les plaquettes, le cerveau, le foie, le rein, etc., qui assurent notamment

une fonction de protection de la muqueuse gastrique et une bonne hémodynamique rénale ;

- et les voies des lipo-oxygénases 5, 12 et 15 (définies par la double liaison en delta-5, delta-12 et delta-15 qu'elles attaquent), enzymes appartenant à la classe des oxydoréductases qui aboutissent à la formation des hydroperoxydes d'acide gras.

La mise au point par l'industrie pharmaceutique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont les représentants les plus connus sont l'ibuprofène, permit de grandes avancées. À l'inverse des corticostéroïdes, les AINS ne bloquent pas la libération d'acide arachidonique ou d'EPA, mais l'une des quatre voies de synthèse des eicosanoïdes.

La première génération des AINS était constituée d'anticyclo-oxygénases 1 dites constitutives, ou anti-COX1. La deuxième génération, commercialisée en 1999, était constituée d'anticyclo-oxygénases 2 dites inductibles (anti-COX2). Leur principe : inhiber l'action de l'enzyme cyclo-oxygénase (COX), une oxydoréductase qui catalyse la réaction de transformation de l'acide arachidonique en divers eicosanoïdes (prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes).

Mais une différence de taille existe entre les anti-COX1 et les anti-COX2 :

- les anti-COX2 ne modifient pas la production de thromboxanes (effet vasoconstricteur, agrégation plaquettaire, coagulation) au sein des plaquettes sanguines (il n'y a pas de COX2 dans les plaquettes sanguines), mais suppriment la synthèse de la prostaglandine PGI₂. D'ailleurs, dès 1999, G. A. Fitzgerald prévint que, chez des hommes volontaires sains, les anti-COX2 supprimaient essentiellement la synthèse de la prostaglandine PGI₂. Or, la PGI₂ (*n*-6) est le dérivé prédominant de l'endothélium vasculaire, inhibant l'agrégation plaquettaire, conduisant à une vasodilatation (contrôle du débit d'oxygène) et prévenant la prolifération des cellules musculaires lisses ;
- en revanche, les anti-COX1 inhibent les dérivés de la cyclo-oxygénase 1, notamment l'effet thrombosant des thromboxanes et leur

cytoprotection sur l'épithélium gastrique, et les effets antagonistes des prostacyclines naturellement produites par l'endothélium (effet antithrombosant). Les anti-COX1 agiraient donc simultanément sur deux mécanismes, antagoniste et homéostatique.

Ainsi, dans le cas des anti-COX2 (en France, le Celecoxib – Celebrex® – et le Rofecoxib – Vioxx®), l'équilibre est totalement supprimé : l'effet thrombosant est conservé tandis que l'effet antithrombosant est inhibé. À l'inverse, les anti-COX1 inhibent simultanément deux effets opposés.

Pour l'un des scientifiques de la FDA, le Dr David Graham, un seul des anti-COX2 commercialisés serait à lui seul responsable de 27 000 morts ou accidents cardiaques.

Un avertissement de J. Vane (prix Nobel de physiologie/médecine en 1982 pour la découverte de la prostaglandine) mérite à ce stade d'être rappelé : *« Ces résultats amènent la « claire évidence » que la PGI2 module les effets cardiovasculaires du thromboxane A2. [...] Ils renforcent de plus la notion que l'équilibre entre ces deux eicosanoïdes maintient l'homéostasie cardiovasculaire. »*

« La nature nous a fait don de nombreux systèmes de régulation »

Le prix Nobel fut attribué conjointement en 1982 aux Suédois Sune K. Bergström et Bengt I. Samuelsson et au Britannique John R. Vane pour leurs découvertes concernant les prostaglandines et les substances biologiques actives reliées. Dans son allocution de remise du prix, B. Pernow définit parfaitement la situation nouvelle ainsi créée : *« Pour maintenir l'équilibre et prévenir toute perturbation par des facteurs intérieur ou extérieur, la nature nous a fait don de nombreux systèmes de régulation. [...] Les prostaglandines et substances biologiques reliées (leucotriènes) constituent un de ces systèmes. [...] Les acides gras insaturés sont les substances parents de ce système. [...] Ce système biologique joue un rôle décisif dans les processus normaux de la vie mais contribue également à des déséquilibres qui caractérisent de nombreuses maladies. »*

L'exemple des anti-COX souligne la complexité et la sécurité apportée par des systèmes de régulation complexes, au rang desquels cette « compétition intrafamiliale » qui échappe à tout contrôle nutritionnel, à la différence, nous l'avons vu, du contrôle interfamilial. À l'aune de ces découvertes, tous les éléments sont réunis pour la construction de nouveaux paradigmes.

De l'éprouvette à l'Homme : le grand écart

Les premières études de cinétique compétitives menées par Bill Lands en 2014–2015 indiquèrent que les cyclo-oxygénases (responsables de la synthèse des prostaglandines) sont nettement plus « rapides » avec les acides gras en $n-6$ qu'avec les $n-3$ et que les récepteurs réagissent plus vigoureusement. Il en est de même pour les leucotriènes et leurs récepteurs : ceux-là répondent 50 fois plus vigoureusement avec les médiateurs $n-6$ qu'avec les médiateurs $n-3$!

Ainsi, toute « translation » des résultats d'études *in vitro*, même réalisées sur des prélèvements *ex vivo* de tissus humains (comme des plaquettes sanguines), à l'Homme entier doit être menée avec la plus grande prudence, en notant précisément les cinétiques différentielles, possibles, probables, vérifiées, des régulation respectées, et accompagnées d'une confirmation *in vivo*.

Il faut se méfier des tableaux synoptiques n'incluant aucune étude de cinétique différentielle.

RÉGULATIONS

Le rôle central du foie

Les changements dans la quantité, la qualité et la composition des lipides ingérés affectent de nombreux systèmes physiologiques et cellulaires :

- système nerveux : fonctions cognitives, apoptoses neuronales, activité visuelle ;
- système cardiovasculaire ;

- système musculaire : activité électrique des myocytes ;
- système immunitaire : activation des cellules T, inflammation ;
- cellules adipeuses : sécrétion de leptine ;
- pancréas : sécrétion d'insuline ;
- et surtout, au niveau du foie, de nombreuses fonctions : lipogenèse *de novo*, synthèse et sécrétion des VLDL, contrôle de l'oxydation des acides gras, métabolisme du cholestérol...

Nombre de ces effets sont liés à des changements dans la composition des lipides membranaires affectant la fluidité des membranes ou à la libération de précurseurs d'eicosanoïdes.

Facteurs de transcription et régulation génétique

Depuis quelques années, le rôle central du foie dans la réponse aux changements d'apports en lipides et en stérols alimentaires a été confirmé. Par exemple, les acides gras polyinsaturés en *n*-3 favorisent l'oxydation de certains acides gras et inhibent leur synthèse, en partie en régulant les facteurs clé de transcription génique que sont le PPAR-alpha (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor alpha*), le facteur HNF4-alpha (*Hepatic Nuclear Factor 4 alpha*), le RXR-alpha (*Retinoid X Receptor*), le SREBP-1c (*Sterol Regulatory Element Binding Protein 1c*) et le LXR-alpha (*Liver X Receptor alpha*).

Ces facteurs de transcription contrôlent l'expression de gènes multiples impliqués dans le métabolisme des lipides et des glucides.

L'équipe de Pascal Ferré, à l'Inserm U465, a étudié ainsi particulièrement les facteurs de transcription SREBP, qui régulent l'homéostasie lipidique en contrôlant les niveaux d'enzymes nécessaires à la synthèse de cholestérol endogène, d'acides gras, de triglycérides et de phospholipides et la lipogenèse induite par l'insuline. L'équipe a identifié le mécanisme moléculaire, impliquant le facteur de transcription appelé SREBP-1c, par lequel l'insuline induit l'expression de gènes liés au métabolisme du glucose et des lipides dans le foie, mais aussi les muscles et les cellules bêta du pancréas sécrétant l'insuline. Des travaux avec des retombées sur la compréhension de l'obésité : l'activation du

facteur de transcription SREBP-1c est en effet impliquée dans l'apparition d'une stéatose hépatique, ce trouble métabolique que l'on force pour amener les Palmipèdes à fabriquer du « foie gras »... mais que l'on redoute chez les obèses et les diabétiques de type 2.

DÉSATURASES ET ÉLONGASES

Les désaturases

■ **Trois (ou quatre ?) désaturases**

Les désaturases introduisent, par déshydrogénation, une double liaison C=C dans la chaîne carbonée d'un acide gras. Ces enzymes de type oxydoréductases, au nombre de trois voire sans doute quatre, dépendant toutes du chromosome 11.

La désaturase en delta-9 permet la synthèse :

- de l'acide oléique C18:1 *n*-9 à partir de l'acide stéarique C18:0 ;
- de l'acide palmitoléique C16:1 *n*-7 à partir de l'acide palmitique C16:0 ;
- de l'acide myristoléique¹⁰⁴ C14:1 *n*-5 à partir de l'acide myristique C14:0.

La désaturase FADS 2 (*Fatty Acid Desaturase 2*), ou désaturase en delta-6, permet la désaturation dite en delta-6 :

- de l'acide palmitoléique C16:1 *n*-7 en C16:2 *n*-7 ;
- de l'acide linoléique C18:2 *n*-6 en C18:3 *n*-6 ;
- de l'acide alpha-linolénique C18:3 *n*-3 en C18:4 *n*-3 ;
- de l'acide oléique C18:1 *n*-9 en C18:2 *n*-9 ;
- et du C24:5 *n*-3 en C24:6 *n*-3, qui donnera ensuite le C22:6 *n*-3 (DHA).

La désaturase FADS1, ou désaturase en delta-5, permet la désaturation en delta-5 :

- de l'acide dihomo-gamma-linolénique ou DGLA C20:3 *n*-6 en acide arachidonique C20:4 *n*-6 ;
- du C20:4 *n*-3 en C20:5 *n*-3 (EPA) ;
- mais aussi du C20:2 *n*-9 en C20:3 *n*-9...

104. Au moins dans le mode végétal.

La désaturase FADS3 a été récemment décrite par Vincent Rioux¹⁰⁵ chez les rongeurs comme la première désaturase « *methyl-end* », par opposition à toutes les autres désaturases des Mammifères qui sont « *carboxyle-end* ».

La FADS3 est capable de désaturer l'acide *trans*-vaccénique C18:1 *n-7 trans* (ou 11 *trans* si l'on compte comme les chimistes) en C18:2 *n-5 cis* (ou 13 *cis*, 11 *trans*) qui peut, à la suite d'une désaturation supplémentaire, donner le C18:3 *n-5 cis* (ou 13 *cis*, 11 *trans*, 9 *cis*) aux nombreux effets physiologiques (voir le chapitre dédié aux acides gras mono-insaturés).

Bien que soupçonnées dès 1985, ces découvertes bouleversent des conceptions encore claironnées sur les acides gras *trans*, allégations erronées car incapables de discerner les acides gras *trans* d'origine physiologique des acides gras *trans* d'origine industrielle.

Elles modifient également certains schémas simplistes, en laissant entrevoir par exemple une double origine possible pour la double liaison *n-5* :

- venant soit de l'acide myristique C14:0 qui serait transformé en C14:1 *n-5* grâce à la désaturase delta-9 ;
- soit de l'acide vaccénique C18:1 *n-7 trans* (*trans* 11), désaturé en 13, pour donner le C18:2 *n-5 cis* (ou 13 *cis*, 11 *trans*), nouvelle famille en *n-5*.

Les mécanismes conduisant des acides gras parents aux acides gras dérivés sont identiques : ce sont les mêmes désaturases pour les acides gras dérivés, dépendant de la désaturase en delta-9 (famille palmitoléique, famille oléique), de la désaturase en delta-6 (FADS 2) et de la désaturase en delta-5 (FADS1) (famille palmitoléique, famille oléique, famille linoléique, famille alpha-linolénique).

105. Rioux V. *et al.* (2013) Trans-vaccenate is delta13-desaturated by FADS3 in rodents. *J. Lipid Res.*, 54, 3438–3452.

Toutes ces désaturases dépendent donc du même chromosome 11. Ainsi, de ce même chromosome dépend le squelette des quatre acides gras hautement insaturés en C20, C22 : C20:3 *n*-6, C20:4 *n*-6, C20:5 *n*-3, C22:6 *n*-3, clé de voûte du système.

■ Régulations hormonale et nutritionnelle des désaturases

L'action des désaturases dépend de leur « environnement » : ainsi, par exemple, l'influence de l'insuline sur la désaturase en delta-9 se révélera plus importante d'année en année chez l'animal, puis chez l'Homme. Cette influence s'avère majorée par les glucides, le cholestérol et les protéines.

Chez le rat

Chez le rat, les trois désaturases sont insulino-dépendantes. Mais les régulations s'avèrent bien plus complexes. L'alimentation joue un rôle : par exemple, l'acide oléique déprime les delta-9 et delta-6 désaturases, alors qu'il stimule la delta-5 désaturase. À cette régulation nutritionnelle s'ajoute une régulation hormonale : l'hormone thyroïdienne stimule les désaturases en delta-9 et en delta-6 ; les glucocorticoïdes et la cortisone inhibent la delta-5 désaturase.

Chez l'Homme

La première étude, *in vitro*, est réalisée chez l'Homme en 1981 par Blond, Lemarchal et Spielmann¹⁰⁶, sur des homogénats de foie humain incubés. L'activité désaturante en delta-5 de l'acide linoléique était confirmée, mais plus faible que celle observée chez des homogénats de foie de rat.

La première étude *in vivo* chez l'Homme, à l'aide d'acide dihomogamma-linolénique (C20:3 *n*-6) deutéré, a été réalisée en France en

106. Blond J. P., Lemarchal P., Spielmann D. (1981) Comparative desaturation of linoleic and dihomogamma-linolenic acids by homogenates of human liver *in vitro*. C. R. Séances Acad. Sci. III, 292 (16), 911-914.

1986 auprès de quatre sujets normaux et quatre sujets diabétiques¹⁰⁷. Après ingestion de 2 grammes de C20:3 *n*-6, on retrouve chez tous les sujets normaux de l'acide arachidonique C20:4 *n*-6 deutéré au niveau des phospholipides circulants à une concentration de 2 à 3,5 milligrammes par litre de plasma. Ainsi, le rapport C20:4 *n*-6 d/C20:3 *n*-6 d (arachidonique deutéré/dihomo-gamma-linolénique deutéré ingéré) n'atteint pas 12 %. Chez les sujets diabétiques non traités, la concentration en acide arachidonique deutéré au niveau des phospholipides circulants tombe à 1 milligramme par litre de plasma. Après rééquilibrage du diabète avec de l'insuline, le taux d'acide arachidonique deutéré au niveau des phospholipides circulants des diabétiques remonte à un taux de 3 à 3,5 milligrammes par litre. L'insulinodépendance de la delta-5 désaturase est ainsi démontrée pour la première fois *in vivo* chez l'Homme. Dix ans plus tard, ces travaux seront confirmés par des auteurs américains.

Et le chat de la maison ?

Toutes les études réalisées dans le domaine des matières grasses, des lipides, ont été menées essentiellement sur le plus mauvais modèle animal d'expérimentation pour ce sujet, à savoir le rat. Le poulet a également été utilisé, parfois le veau préruminant, le porcelet (plus proche de l'Homme) et enfin, avec de grandes difficultés, chez le nourrisson, l'Homme adulte, normal, diabétique traité ou non traité et malade en réanimation.

Le mérite de Michael Crawford repose sur son intérêt pour les Félidés. Les résultats de ses travaux furent publiés en 1975 dans la prestigieuse revue *Nature*¹⁰⁸. Ainsi, le chat de la maison, comme le lion, s'avère incapable de désaturer l'acide linoléique en C20:3 *n*-6, et donc de synthétiser l'acide arachidonique (C20:4 *n*-6) car il ne dispose

107. el Boustani S., Causse J. E., Descomps B., Monnier L., Mendy F., Crastes de Paulet A. (1989) Direct in vivo characterization of delta 5 desaturase activity in humans by deuterium labeling: Effect of insulin. *Metabolism*, 38 (4), 315–321.

108. Rivers J. P. W., Sinclair A. J., Crawford M. A. (1975) Inability of the cat to desaturate essential fatty acids. *Nature*, 258, 171–173.

pas de la désaturase en delta-6. Ce Félidé est donc obligatoirement carnivore !

Ainsi, O. Turpeinen, lorsqu'il énonçait en 1938 que le seul acide gras essentiel était l'acide arachidonique, était dans l'erreur en ce qui concerne la plus grande partie des Mammifères, y compris l'Homme ; il n'avait raison que pour les Félidés.

Et la truite ?

Poisson « carnivore », la truite est dépendante non pas de l'acide arachidonique (comme c'est le cas du chat, également carnivore), mais de son équivalent issu de la famille de l'acide alpha-linolénique : le C20:5 *n*-3 ou EPA¹⁰⁹. La désaturase delta-6, responsable de la désaturation de l'acide alpha-linolénique en C18:4 *n*-3, est pratiquement absente. La désaturation suivante en delta-5 est moins efficace que chez le rat. En revanche, l'étape suivante, à savoir la conversion du C22:5 *n*-3 en C22:6 *n*-3, est plus efficace chez la truite.

Chez la truite, c'est donc l'EPA (C20:5 *n*-3), de la famille des oméga-3, qui est le véritable acide gras indispensable.

Famille linolénique (oméga-3)

C18:3 → C18:4 ⇒ C20:4 → **C20:5 (EPA)** ⇒ C22:5 → C22:6 *n*-3 (ω3)

→ Désaturase en delta-5

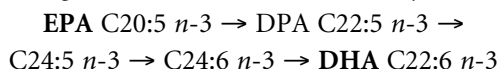
⇒ Désaturase en delta-6

Les élongases

C'est en étudiant le métabolisme d'hépatocytes primaires, « nourris » avec de l'acide oléique (C18:1) *versus* de l'EPA (C20:5 *n*-3), que l'Américain Donald Jump, à qui l'on doit une explosion des nouveaux concepts

109. Hagve T. A., Christophersen B. O., Dannevig B. H. (1986) Desaturation and chain elongation of essential fatty acids in isolated liver cells from rat and rainbow trout. *Lipids*, 21 (3), 202–205.

dans le domaine de la physiologie des lipides, se rendit compte que l'EPA était rapidement allongé... mais pas l'acide oléique. Une surexpression de l'élongase ELOVL-2 avait favorisé la synthèse du DHA :



Ainsi commencèrent les premières études¹¹⁰ sur les élongases, qui devaient faire découvrir les actions d'ELOVL-2, ELOVL-5, etc. Une véritable révolution : depuis 50 ans, l'attention était focalisée sur l'élongation de l'acide oléique C18:1 *n*-9 en C20:3 *n*-9 en situation de carence en acide linoléique C18:2 *n*-6... Et la synthèse de DHA C22:6 *n*-3 à partir d'acide alpha-linolénique C18:3 *n*-6 était encore contestée par certains !

L'intérêt récent porté aux élongases risque de remettre en question bien des théories admises jusque-là. Pour le moment, nous n'en sommes qu'à un premier bilan de la « *Translation in Medicine* » des résultats obtenus chez le rat ou la souris. Or ce bilan est déjà très riche.

■ Élongase 1 ou ELOVL-1, dépendante du chromosome 1

Elle a été mise en évidence chez deux modèles de souris : Quaking et Jimpy.

ELOVL-1 est responsable de la synthèse des acides gras saturés et mono-insaturés comptant de 22 à 26 atomes de carbone. Or, il existe une maladie, l'adrénoleucodystrophie, liée au chromosome X. Elle est caractérisée par l'accumulation de C24 et C26 dans le plasma et les tissus des malades. Une huile, dite de Lorenzo (mélange de 4/1 de glycéride trioléate C18:1 *n*-9 et de glycéride triérucate C22:1 *n*-9), a été mise au point comme traitement diététique des malades. Cette huile normalise les taux de C24 et C26, et freine l'évolution de la pathologie, surtout chez les personnes encore asymptomatiques.

110. Wang Y., Botolin D., Christian B., Busik J., Xu J., Jump D. B. (2005) Tissue-specific, nutritional, and developmental regulation of rat fatty acid elongases. *J. Lipid Res.*, 46 (4), 706–715.

Cette huile a été mise au point en 1986, de façon empirique, à partir de travaux sur l'acide érucique, sans que l'on puisse expliquer le mécanisme de son action (elle fut vulgarisée par l'intermédiaire d'un film).

On sait maintenant que c'est l'inhibition de l'élongase ELOVL-1, et donc de la synthèse du C24 et du C26, qui est responsable de cette action, probablement par l'incorporation de l'acide érucique dans le cycle de l'élongation¹¹¹.

■ Élongase 2 ou ELOVL-2, dépendante du chromosome 6

C'est à partir des travaux de l'Américain Donald Jump et de son école sur les premières étapes de la synthèse du DHA, que le rôle majeur de l'élongation des acides gras en C22 a été reconnu. L'élongase ELOVL-2 contrôle l'élongation des acides gras hautement insaturés à 22 atomes de carbone, qui produit les acides gras à 24 atomes de carbone précurseurs du DHA (*n*-3) et de l'acide docosapentaénoïque DPA C22:5 *n*-6.

Mais en plus de cet effet, les acides gras hautement insaturés dont l'élongation par l'ELOVL-2 est insuffisante ou freinée, influencent positivement les taux hépatiques de la SREBP-1c (*Sterol Regulatory Binding Protein*), élément clé de la lipogenèse *de novo*¹¹².

■ Élongase 3 ou ELOVL-3, dépendante du chromosome 10

En cours d'exploration, elle s'exprimerait au niveau de la peau.

■ Élongase 4 ou ELOV-4, dépendante du chromosome 6

Elle est responsable de l'élongation d'acides gras à très longue chaîne (plus de 26 atomes de carbone) existant dans des molécules lipidiques complexes au niveau de la rétine et des testicules, et de très

111. Sassa T., Wakashima T., Ohno Y., Kihara A. (2014) Lorenzo's oil inhibits ELOVL1 and lowers the level of sphingomyelin with a saturated very long-chain fatty acid. *J. Lipid Res.*, 55, 524–530.

112. Pauter A. M. et al. (2014) Elov12 ablation demonstrates that systemic DHA is endogenously produced and is essential for lipid homeostasis in mice. *J. Lipid Res.*, 55, 718–728.

longues chaînes d'acides gras saturés de 28 et 30 atomes de carbone au niveau des sphingolipides de l'hippocampe cérébral.

La transmission de la mutation hétérozygote de cette élongase provoque une dégénérescence maculaire juvénile de type Stargardt, qui se manifeste par la survenue rapide et non réversible d'une baisse importante de l'acuité visuelle chez l'enfant, en raison d'une altération de la zone centrale de la rétine.

■ Élongase 5 ou ELOVL-5, dépendante du chromosome 5

Elle joue un rôle très important, particulièrement dans la synthèse des acides gras mono-insaturés et polyinsaturés. Sa surexpression augmente l'élongation de l'acide palmitoléique C16:1 *n*-7.

Son action s'étend de l'acide vaccénique C18:1 *n*-7 au DPA C22:5 *n*-3, mais elle ne peut réaliser l'élongation du C22:5 *n*-3 en C24:5 *n*-3 (c'est pour cette élongation que l'ELOVL-2, qui contrôle l'élongation des acides gras à 22 atomes de carbone, est cruciale).

L'élongation de l'acide palmitoléique C16:1 *n*-7 à l'acide vaccénique C18:1 *n*-7, en configuration *cis* ou *trans*, permet de contourner l'élongation de l'acide palmitique C16:0 en acide stéarique C18:0, qui est très régulée.

Il semble exister un lien entre l'élongation des acides gras et le métabolisme hépatique du glucose, suggérant un rôle possible des inducteurs de l'ELOVL-5 dans le traitement des hyperglycémies d'origine diététique : l'augmentation de l'activité de l'élongase ELOVL-5 accroît les synthèses, régule le catabolisme hépatique des triglycérides, mais pas la capacité du foie à la bêta-oxydation hépatique des acides gras¹¹³.

113. Tripathy S. et al. (2014) Fatty acid elongase-5 (Elovl5) regulates hepatic triglyceride catabolism in obese C57BL/6J mice. *J. Lipid Res.*, 55, 1448-1464.

■ Élongase 6 ou ELOVL-6, dépendante du chromosome 4

Bien que n'agissant que sur l'élongation du C16 en C18, il semble que cette élongase soit responsable d'une régulation clé, très insulino-dépendante de surcroît. Nous avons pu constater, dans l'étude Alphalinolénage¹¹⁴, que son efficacité diminuait avec l'âge, rendant difficiles des régulations de suppléance endogène. En dehors de cette tranche d'âge, l'ELOVL-6 est un facteur puissant de lipogenèse, soit directe soit par l'intermédiaire du SREBP.

La diminution de son efficacité est partiellement compensable par la synthèse, *via* la voie de l'ELOVL-5 et à partir de l'acide palmitoléique C16:1 *n-7*, de l'acide vaccénique C18:1 *n-7* (dangereux) et plus probablement du C18:1 *n-7 trans*¹¹⁵, qui se transforme très rapidement en acide ruménique.

■ Élongase 7 ou ELOVL-7, dépendante du chromosome 5

Comme l'ELOVL-5, l'ELOVL-7 dépend du chromosome 5, mais reste mal connue.

CONCLUSION

En résumé, des voies très importantes s'ouvrent. Un énorme travail reste à faire, en particulier chez l'Homme, pour qui de nombreuses données doivent encore être validées. Mais il faut retenir la nécessité d'une coordination et d'une synthèse, entre les actions des désaturases et des élongases. C'est de cette coordination que naît l'équilibre entre les familles :

- *n-9* (palmitique → stéarique → oléique), qui est la spécificité de l'ELOVL-6 ;

114. Henry O. et al. (2015) Metabolic disorders and blood fatty acids status in hospitalized very old patients: Part I of the Alpha-linolenage study. *OCL*, 22 (3), D305.

115. Matsuka T. et al. (2007) Crucial role of a long-chain fatty acid elongase, Elov6, in obesity-induced insulin resistance. *Nat. Med.*, 13 (10), 1193–1202.

- *n*-7 (palmitoléique → vaccénique *cis/trans*), spécifique de l'ELOVL-5 et des désaturases *n*-9 dépendantes ;
- *n*-6, *n*-3 (DHLA, arachidonique, EPA), spécificité de l'ELOVL-5 ;
- *n*-3 (DHA), spécificité de l'ELOVL-2 et des désaturases *n*-6, *n*-5 dépendantes.

» À retenir

Dans le domaine des lipides, les raisonnements manichéens mutilant la complexe vérité n'ont pas leur place.

Il existe des compétitions entre les différentes familles d'acides gras, dépendantes de la nutrition seulement dans le cas de certaines surcharges et déséquilibres. En parallèle s'opèrent des compétitions intrafamiliales, hors d'atteinte des régulations nutritionnelles, reposant sur des systèmes antagonistes assurant un savant et complexe équilibre. Des mécanismes de régulation toujours plus complexes sont progressivement découverts, avec la découverte récente de facteurs de transcription qui régulent l'homéostasie lipidique, en contrôlant les niveaux d'enzymes impliquées dans des synthèses lipidiques diverses.

Enfin, les désaturases et élongases, dont l'action semble coordonnée, dévoilent progressivement leurs secrets, expliquant de nombreux mécanismes et/ou des adaptations jusque-là non expliquées. Mais un énorme travail doit encore être mené, en particulier chez l'Homme, pour qui de nombreuses données doivent encore être validées.

Cependant, la conclusion essentielle à retenir de ce chapitre est que la quasi-totalité des acides gras, en complément des acides gras polyinsaturés indispensables (car non synthétisables), jouent des rôles « essentiels », sont « les matières grasses de la vie » (« The fats of life ») et soumis à des régulations complexes dont le secret est percé très lentement.

7

Biologie des lipides chez l'Homme

- › *Bon ou mauvais cholestérol ?*
- › *Le cholestérol est-il dangereux ?*
- › *Faut-il éviter de consommer tout produit contenant de l'huile de palme ?*
- › *Les huiles de poisson : miracle ou lobby ?*

« Combien il est difficile, même dans son propre esprit, d'accepter un fait nouveau, face à une opinion établie. »

A. Lavoisier

CHOLESTÉROL ALIMENTAIRE ET BILAN DU CHOLESTÉROL TOTAL

Le bilan de la cholestérolémie sérique, au centre de toutes les attentions depuis les dernières décennies, résulte d'une différence entre :

- deux entrées : d'une part, le cholestérol exogène issu de l'apport alimentaire, soit de l'ordre de 335 mg (jusqu'à 500 mg) par jour ; et d'autre part, le cholestérol synthétisé par l'organisme lui-même,

au niveau de ses cellules (foie, intestin, peau, etc.), soit de l'ordre de 800 mg/jour ;

- et d'une sortie hépatique (au niveau du foie), *via* la constitution de la bile et de sels biliaires.

De cet équilibre entre entrées et sortie résulte un *pool* de cholestérol présent dans le sérum et les cellules sanguines de l'ordre de 1,350 g, largement dominé chez l'Homme par le bilan de la synthèse endogène. Cette répartition s'avère très spécifique à l'Homme (voir encadré).

L'Homme n'est pas un rat ni un hamster

Chez l'Homme, 90 % de la synthèse *de novo* du cholestérol se produit dans les tissus extra-hépatiques (donc non influencés par les inhibiteurs de la synthèse d'origine pharmacologique). Chez le rat, ce chiffre tombe à 50 %, chez le hamster à 65 %.

Au regard des chiffres précédents, il apparaît que l'apport alimentaire de cholestérol n'influe, en règle générale, que très peu sur le *pool* sérique qui, lors des analyses sanguines, est appelé « cholestérol sérique total ». Celui-là résulte de l'échange permanent entre les tissus, le sérum et les cellules sanguines.

D'une façon générale, le cholestérol sérique peut varier, selon le régime alimentaire, de 1,80 à 2,30 g, qui représentent les limites de la variation physiologique, dépendant du niveau d'apport et des possibilités génétiques de l'adaptation à cet apport. On comprend dès lors la raison de la très faible efficacité des régimes d'exclusion (qui agissent sur l'apport exogène évalué à 335 mg/jour) par rapport à la puissance des inhibiteurs de la synthèse du cholestérol, qui agissent sur le bilan de synthèse endogène (soit 800 mg/jour). Fort heureusement, ces inhibiteurs ont une action ciblée qui se limite à la synthèse du cholestérol hépatique et n'influent pas sur les autres lieux de synthèse. En effet, même s'il a mauvaise presse, le cholestérol a toutefois une importance majeure sur le plan physiologique : constitution des

membranes inter- ou intracellulaires, synthèse des hormones surrenaliennes... Il convient donc de ne pas « l'éradiquer » totalement !

Quel apport de cholestérol alimentaire est-il souhaitable ?

La recommandation, publiée en 2011 par la Société européenne de cardiologie et d'athérosclérose, préconisait un apport de 300 mg/jour de cholestérol alimentaire. L'année suivante, en 2012, la recommandation de limitation du cholestérol alimentaire avait tout bonnement disparu des documents de cette même société savante. Les sociétés productrices d'œufs ont lancé plusieurs études, en faisant remarquer que si le jaune d'œuf s'avère riche en cholestérol (un seul jaune d'œuf en contient 250 mg), il est en revanche pauvre en acides gras saturés (2 g). Dès lors, le simple jaune d'œuf permettait de dissocier l'effet du cholestérol de celui joué par les acides gras saturés... et donc de savoir qui, du cholestérol alimentaire ou des quantités et types de graisses consommées, a le plus d'influence sur le taux de cholestérol sanguin.

Que disent les études ?

De nombreuses études se penchent sur la question du cholestérol pour tenter de comprendre les complexes mécanismes de sa régulation. Ainsi, une méta-analyse de 17 régimes a pu montrer qu'une augmentation de 100 mg de cholestérol consommé quotidiennement, résultait en une hausse du taux de cholestérol total de 22 mg, du taux de cholestérol LDL (ou « mauvais cholestérol ») de 19 mg et du rapport entre le cholestérol total et le cholestérol HDL de 0,02. On retrouve des résultats très proches de ceux obtenus par B. Jacotot en France, il y a 25 ans.

Un travail de E. Sehayek et J. L. Breslow, publié en 1998¹¹⁶, a tenté d'explorer chez l'Homme, à l'aide d'eau tritiée, les relations

116. Sehayek E., Nath C., Heinemann T., McGee M., Seidman C. E., Samuel P., Breslow J. L. (1998) U-shape relationship between change in dietary cholesterol absorption and plasma lipoprotein responsiveness and evidence for extreme inter-individual variation in dietary cholesterol absorption in humans. *J. Lipid Res.*, 39 (12), 2415–2422.

entre l'absorption du cholestérol alimentaire et les réponses des lipoprotéines plasmatiques. Un apport de 80 mg/1 000 kcal (correspondant à celui du lait maternel, reconnu comme référence dans l'étude) et un apport de 550 mg/2 789 kcal (reconnu comme excessif) ont ainsi été étudiés. Les auteurs obtiennent une courbe en U : le changement du taux d'absorption du cholestérol alimentaire (absorption minimale du cholestérol alimentaire, moyenne ou plus élevée), résultant de la plus ou moins grande richesse du régime alimentaire, semble réguler la réponse du LDL et du HDL au régime alimentaire. Autrement dit, si le régime est plus riche, l'absorption baisse : *« environ deux tiers de la variation du taux de LDL, induit par l'apport alimentaire de cholestérol, est expliqué par le changement du pourcentage de l'absorption du cholestérol »*. Si un effet de l'alimentation existe, il est donc mineur (puisque compensé par une variation du taux d'absorption du cholestérol) et dépend de la variation de l'absorption interindividuelle (et ou de l'excrétion biliaire). En effet, il semblerait que la population comporte des individus appelés « hyper-répondeurs », sur lesquels un régime riche en cholestérol aurait davantage d'effets que sur la population normale.

Pour certains auteurs, le taux de ces hyper-répondeurs au cholestérol alimentaire dans la population pourrait atteindre 25 %. Pour tenter de préciser cette notion, divers scientifiques ont étudié l'effet de l'apport en cholestérol, sous forme de jaunes d'œuf, mais ce faisant, ils introduisaient une autre variable non contrôlée : le taux d'acide arachidonique élevé des jaunes d'œuf.

Une étude randomisée en *crossover* a pu montrer que la consommation de trois œufs quotidiennement pendant 30 jours augmente certes le taux des LDL-cholestérol, mais essentiellement celui des « large » LDL, les moins athérogènes (voir encadré). Ces résultats ont été confirmés par d'autres études, qui ont souligné également l'augmentation des « large » HDL-cholestérol, les plus protectrices, dans le cadre de régimes supplémentés en jaunes d'œuf.

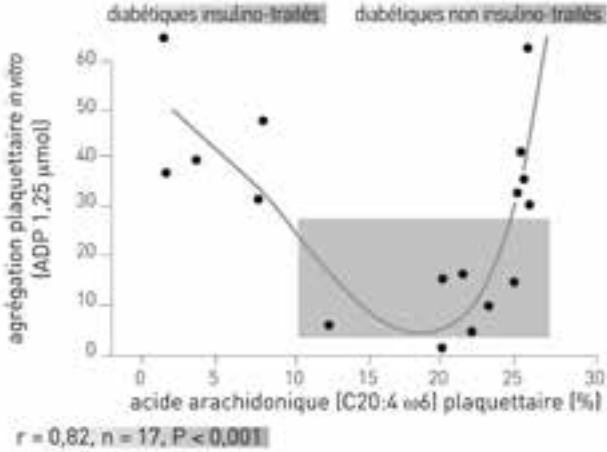
Des LDL-cholestérol

La classification répertorie différentes lipoprotéines à basse densité, ou LDL : les LDL-1, 2 et 3. On considère actuellement que les LDL-3, les plus petites et les plus denses, seraient les plus athérogènes. À l'inverse, les plus grosses (LDL-1) seraient les moins athérogènes.

Le cas des diabétiques

Finalement, le seul groupe de la population qui serait sensible à la variation de l'apport en cholestérol alimentaire sous forme d'œuf serait celui des diabétiques. Une assertion qu'il faut néanmoins considérer avec prudence car il existe une relation (voir encadré) entre le taux en acide arachidonique des plaquettes (en pourcentage des acides gras) et l'agrégation plaquettaire chez les diabétiques. Ce travail incite donc à la prudence, non seulement dans le maniement de l'insuline (lorsque l'insuline est en excès ou en défaut, l'agrégation plaquettaire des individus réagit très fortement à des taux faibles ou élevés d'acide arachidonique plaquettaire), mais aussi dans l'interprétation des relations entre les maladies cardiovasculaires et la consommation d'œufs (observe-t-on un effet lié à un apport plus élevé de cholestérol alimentaire ? Ou à un apport plus élevé du jaune d'œuf en acide arachidonique ? L'effet est-il combiné à une hyperinsulinémie fonctionnelle et/ou thérapeutique ?).

Relation entre la teneur en acide arachidonique des plaquettes en pourcentage et l'agrégation plaquettaire chez les diabétiques



L'aire grisée correspond à la zone normale (moyenne \pm 2 déviations standards).

La partie droite de la courbe correspond à des diabétiques non insulino-traités, mais à sécrétion d'insuline compensatrice élevée.

La partie gauche de la courbe correspond à des diabétiques présentant un taux d'insuline effondré (L. Monnier *et al.*, 1989¹¹⁷).

En conclusion

Le cholestérol alimentaire n'a aucun effet pathogène prouvé.

En revanche, l'étude d'un inhibiteur de l'absorption du cholestérol, l'ézétimibe, a montré le rôle délétère du cholestérol intestinal.

117. Monnier L., Descomps B., Colette C., Crastes de Paulet A., Mendy F., Mirouze J. (1989) Effect of insulin on the liver metabolism of lipids and vitamin D in the diabetic patient: Clinical implications. *Journ. Annu. Diabetol.* Hôtel-Dieu., 203–212.

Or celui-là s'avère essentiellement endogène, puisque issu de la synthèse hépatique, puis de l'excrétion par la voie biliaire, seule et unique porte de sortie (d'excrétion) du *pool* de cholestérol de l'organisme. Le cholestérol alimentaire n'a en revanche pas grand-chose à voir avec le cholestérol intestinal, dont il représente une part très minoritaire.

« Depuis une cinquantaine d'années, malgré toutes les études épidémiologiques ou d'intervention, il n'a pas été possible de démontrer indubitablement l'importance de la consommation du cholestérol alimentaire, sur son taux sérique et sur la survenue des maladies cardiovasculaires », concluaient Boris Hansel et Philippe Giral dans un article de 2015.¹¹⁸

« Un taux élevé d'œuf (2 œufs/jour, six jours par semaine) peut être inclus sans risque (« safely ») dans le traitement du diabète de type 2. Il peut amener une meilleure satiété. » (DIABEGG Study, 2015¹¹⁹.)

Le cholestérol alimentaire ne compte pas.

LES VECTEURS DU CHOLESTÉROL SÉRIQUE : LES LIPOPROTÉINES (LE « BON » ET LE « MAUVAIS CHOLESTÉROL ») ET LES TRIGLYCÉRIDES

Transport sous haute protection

Les acides gras, notamment les acides gras insaturés, plus particulièrement les acides gras polyinsaturés, et parmi eux surtout les acides gras hautement insaturés en C20 et plus, peuvent être considérés comme de véritables « barils de poudre » prêts à exploser sous l'influence de l'oxygène moléculaire. Or les mécanismes

118. Hansel B., Giral P. (2015) Cholestérol alimentaire et morbi/mortalité cardiovasculaire. *OCL*, 22 (2), D202.

119. Fuller N. R., Caterson I. D., Sainsbury A., Denyer G., Fong M., Gerofi J., Baqleh K., Williams K. H., Lau N. S., Markovic T. P. (2015) The effect of a high-egg diet on cardiovascular risk factors in people with type 2 diabetes: The Diabetes and Egg (DIABEGG) study—a 3-mo randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, 101 (4), 705–713.

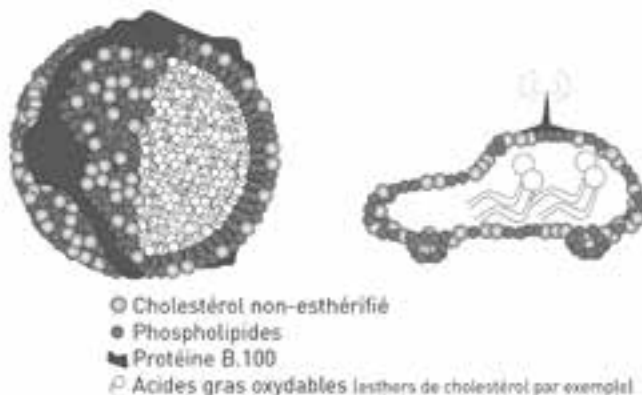
de biosynthèse de nombreux médiateurs (hormones, neurotransmetteurs, médiateurs cellulaires...) impliquent la participation d'oxygène moléculaire. Même le cholestérol s'avère être une cible, pouvant donner naissance à des oxystérols désorganisant des membranes cellulaires.

Aussi, tout transport d'un point à un autre de ces acides gras doit se faire sous une protection très rapprochée sur le plan de l'oxydation. La libération de ces acides gras, vers le site actif d'arrivée, exige des mécanismes précis et contrôlés. C'est tout le rôle des lipoprotéines que d'assurer ce service de transport, de protection et de libération ciblée : autrement dit, les lipoprotéines sont les unités fonctionnelles de transport intravasculaire des lipides.

En termes de structure, les lipoprotéines sont des « macromolécules » solubles dans l'eau et recelant, en leur centre, les lipides insolubles dans l'eau et oxydables (triglycérides, esters de cholestérol, etc.). La stabilité de l'ensemble est assurée par une coque externe composée :

- d'une monocouche de phospholipides : les phospholipides présentent une tête « polaire » en contact avec l'environnement sérique (« aqueux ») et une extrémité « hydrophobe » en contact avec le centre lipidique ;
- et de molécules protéiques appelées « apolipoprotéines », qui jouent notamment un rôle essentiel dans les interactions entre lipoprotéines et récepteurs : en fonction des apolipoprotéines présentes à leur surface, les lipoprotéines seront capturées par des cellules différentes, possédant des récepteurs aux apolipoprotéines différents.

Les lipoprotéines offrent aux lipides des systèmes de transport, totalement sécurisés, parfaitement ciblés et régulièrement renouvelés.



Si l'on devait comparer les lipoprotéines à une voiture, les phospholipides constitueraient la carrosserie (qui protège les passagers et favorise la circulation), les apolipoprotéines le système GPS de navigation (qui assure aux passagers d'arriver à bon port) et les passagers seraient les acides gras oxydables.

■ Différentes lipoprotéines

On distingue trois grandes classes de lipoprotéines, en fonction de leur densité :

- les VLDL (*Very Low Density Lipoproteins*) qui représentent moins de 15 % des lipoprotéines du plasma à jeun ;
- les LDL (*Low Density Lipoproteins*), soit 55 % des lipoprotéines du plasma à jeun ;
- les HDL (*High Density Lipoproteins*), soit 30 % des lipoprotéines du plasma à jeun.

À ces trois grandes catégories s'ajoutent :

- les IDL (*Intermediate Density Lipoproteins*), une sous-fraction de densité intermédiaire entre celle des LDL et celle des VLDL, peu présents à jeun ;
- et les chylomicrons, constitués à 90 % de triglycérides d'origine alimentaire, qui s'isolent à une densité encore inférieure à celle des VLDL et apparaissent durant les périodes postprandiales.

Le diamètre d'une lipoprotéine est en général d'autant plus faible que sa densité est élevée. Les lipoprotéines de faible densité (VLDL, IDL et LDL) contiennent peu de composants moléculaires de surface et beaucoup de lipides neutres (en l'occurrence des triglycérides dans les VLDL et IDL, du cholestérol et des esters de cholestérol dans les LDL). À l'inverse, les HDL, très denses et donc de petit diamètre moyen, possèdent très peu de lipides neutres, surtout des esters de cholestérol et des composants de surface importants (phospholipides, cholestérol libre et apolipoprotéines).

■ Les apolipoprotéines

En résumant d'une manière très simplifiée, il existe deux réseaux de transport assurés par les lipoprotéines, qui dépendent des apolipoprotéines situées en surface de ces « transporteurs » :

- l'un assurant le transport de l'intestin au foie, puis à la périphérie : c'est le domaine de l'apolipoprotéine B ;
- l'autre assurant le retour de la périphérie au foie : c'est le domaine des apolipoprotéines A-I et A-II.

Apolipoprotéines B-48 et B-100

Dans la grande famille des apolipoprotéines B, on distingue deux membres : l'apolipoprotéine B-48 (ou Apo B-48) et l'apolipoprotéine B-100 (ou Apo B-100).

L'Apo B-48, qui est située en surface des chylomicrons (lipoprotéines qui se forment en période de digestion), assure le transport des lipides de l'intestin au foie. Sa demi-vie (temps mis par la

molécule pour perdre la moitié de son activité physiologique) est de seulement 10 minutes. Après l'hydrolyse des triglycérides des chylomicrons, l'Apo B-48 reste à la surface des particules résiduelles, les « *remnants* », qui possèdent un pouvoir athérogène connu.

L'Apo B-100 est située exclusivement à la surface des lipoprotéines de faible densité, à savoir les VLDL, IDL et LDL : elle représente 100 % des apolipoprotéines des LDL et une fraction mineure (de l'ordre de 30 %) dans les VLDL. Cette apolipoprotéine, qui est principalement synthétisée dans le foie, joue le rôle le plus important dans le transport du foie vers la périphérie. Malheureusement, elle est sensible à l'oxydation, pouvant être responsable de LDL oxydées. L'Apo B-100 représente la forme majeure de transport du cholestérol du foie vers les tissus périphériques chez l'Homme. Par la suite, le cholestérol sera pris en charge soit par des récepteurs de haute affinité, soit par des processus de faible affinité mais de grande capacité (système réticulo-endothélial, phagocytose...).

Les valeurs physiologiques habituelles mesurées correspondent à des concentrations en Apo B-100 comprises entre 0,7 et 1,3 g/L, correspondant principalement (90 %) aux Apo B des LDL.

Apolipoprotéine A-I (Apo A-I) et apolipoprotéine A-II (Apo A-II)

L'Apo A-I n'est présente, à jeun, qu'au niveau des lipoprotéines HDL (*High Density Lipoproteins*), où elle est majoritaire (elle représente 65 % des apolipoprotéines). Elle est synthétisée dans le foie et l'intestin (sous la forme d'une pro-apolipoprotéine). Elle peut capter le cholestérol à partir des membranes cellulaires, induisant ainsi un flux du cholestérol des tissus vers le foie. L'Apo A-I est également un cofacteur, responsable principal de l'activation de la lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT), une enzyme plasmatique qui transforme le cholestérol libre situé sur l'enveloppe de la lipoprotéine en ester de cholestérol : cette forme estérifiée, presque totalement apolaire, est alors capable de migrer et de s'accumuler au centre des lipoprotéines, libérant d'autres sites de captation du cholestérol libre.

Les lipoprotéines HDL et les apolipoprotéines A-I situées à leur surface sont donc les acteurs de la voie de retour, c'est-à-dire du transport du cholestérol des tissus périphériques vers le foie.

Les valeurs physiologiques habituelles mesurées correspondent à des concentrations en Apo A-I comprises entre 1,1 et 1,6 g/L.

L'apolipoprotéine A-II (Apo A-II) est majoritairement retrouvée dans les particules HDL, seule (particule primaire) ou associée à l'Apo A-I.

C'est un activateur du triglycéride lipase hépatique, enzyme en charge de l'hydrolyse des glycérides des lipoprotéines LDL et HDL.

Les valeurs physiologiques habituelles mesurées correspondent à des concentrations en Apo A-II comprises entre 0,25 et 0,45 g/L.

Apolipoprotéines C, D et E

La famille des apolipoprotéines comprend également les Apo C (C-I, C-II et C-III), les Apo D et les Apo E. On retiendra notamment :

- l'Apo C-II, activatrice de la lipoprotéine lipase (enzyme plasmatique responsable de l'hydrolyse des triglycérides des lipoprotéines plasmatiques), que l'on retrouve notamment dans les HDL et les VLDL ;
- l'Apo C-III, inhibitrice de la lipoprotéine lipase, et ses isoformes. L'évaluation du rapport entre : Apo C-III liées aux lipoprotéines B (VLDL) / Apo C-III non liées aux lipoprotéines B (HDL) permet ainsi d'évaluer l'épuration des lipoprotéines riches en triglycérides ;
- l'apo E, très particulière, retrouvée partout, qui est, entre autres, synthétisée au niveau du cerveau. Il existe de nombreux variants génétiques (E2, E3 et E4), tous portés par le chromosome 19, ouvrant la voie à de nombreux phénotypes hétérozygotes : le phénotype E4/E4 correspondrait à un risque accru d'athérosclérose prématurée, l'Apo E étant impliquée, de façon différenciée, dans certains mécanismes du vieillissement.

Ces connaissances ne sont pas sans conséquences pratiques pour la médecine. Une grande partie des progrès cliniques réalisés dans ce domaine grâce aux travaux de P. Alaupovic aux États-Unis (profil apoprotéique) et J. C. Fruchart en France a conduit à la définition

de dyslipoprotéinémies (de type II, III, IV... *versus* un profil normal pour 78 % de la population), avec des facteurs prédisposants majeurs du développement et de la progression de l'athérosclérose coronarienne.

« **Bon** » et « **mauvais cholestérol** »

Pour le clinicien comme pour le malade, la conséquence de ces dyslipoprotéinémies se traduit, sur le plan biologique, par la variation du taux de cholestérol sérique total et de ses composantes, à savoir :

- cholestérol-VLD (Apo B), cholestérol-IDL (Apo B), cholestérol-LDL (Apo B);
- cholestérol-HDL (Apo A-I).

Le taux de cholestérol sérique total correspond ainsi à la somme de quatre composantes de signification parfois opposée :

- Chol.-VLDL, Chol.-IDL, Chol.-LDL, fractions définies par l'Apo B, correspondant aux unités fonctionnelles de transport du cholestérol du foie vers les tissus périphériques, sites d'action... ;
- Chol.-HDL, défini par l'Apo A-I, représentant la voie de retour depuis les tissus périphériques vers le foie, les voies biliaires et l'excrétion.

Cet état de fait a été fort mal traduit par la notion de « bon cholestérol » (Chol.-HDL) et de « mauvais cholestérol » (Chol.-LDL), exprimé par différents rapports :

$$\text{Chol. total/Chol.-HDL}$$

$$\text{Chol.-LDL/Chol.-HDL}$$

$$(\text{Chol. total} - \text{Chol. HDL})/\text{Chol. HDL}$$

etc., représentant ces deux voies majeures du transport du cholestérol essentiellement endogène.

La meilleure valeur prédictive est le rapport de l'index :

$$\text{Apo A-1 / Apo B} > 1,10.$$

Les valeurs de référence, que l'on retrouve sur chaque compte rendu d'analyse médicale, sont les suivantes :

- | | | |
|---------------------------------|-------------|------------------|
| – Chol.-LDL : normale ou proche | 1–1,29 g/L | 2,59–3,34 mmol/L |
| | limite | 1,30–1,59 g/L |
| – Chol.-HDL : basse | < 0,400 g/L | < 1,03 mmol/L |
| | haute | ≥ 0,600 g/L |

Dans le cadre de ces valeurs de référence, il n'y a pas de bon et de mauvais cholestérol.

■ Cholestérol LDL, le mal-nommé « mauvais cholestérol »

Le cholestérol LDL assure le transport du cholestérol essentiellement d'origine endogène, des acides gras essentiels et de leurs dérivés, protégé par les lipoprotéines porteuses d'apolipoprotéines B, du foie vers les sites membranaires d'action.

En cas de dénutrition, on rencontre des valeurs trop basses de LDL, et donc de cholestérol total (de l'ordre de 1,20 g). Elles correspondent à des situations catastrophiques contemporaines, et ce n'est qu'à partir du moment où la cholestérolémie remonte, pour se rapprocher de 1,50 à 1,60 g/L, que le dénutri grave a une chance de survivre (E. Levy et F. Mendy, 1980–1982). De même, l'étude PROTEGER (2005–2010) a montré, chez des sujets très âgés, que l'espérance de vie diminue lorsque le taux de LDL descend au-dessous de 1 g.

Ainsi, dans les limites des normes physiologiques, le cholestérol LDL (le mal-nommé « mauvais cholestérol »), en tant que témoin d'un fonctionnement normal de la voie essentielle qui va du foie aux tissus et récepteurs périphériques, est aussi un « bon cholestérol ».

En réalité, il a été montré que le cholestérol LDL n'est pas unique, mais qu'il correspond au moins à trois fractions (R. Krause) :

- les « *large* » LDL, plus grosses, flottantes, et très peu oxydables, représentant le phénotype A peu athérogène ;
- les « *small* » LDL, plus petites, denses, oxydables et athérogènes (risque *cardiovasculaire* multiplié par 3), représentant le phénotype B ;
- et les LDL oxydées.

Seules les deux dernières (« *small* » LDL et LDL oxydées) représentent un risque cardiovasculaire. Pour que le LDL-cholestérol devienne potentiellement athérogène, il faut qu'il soit modifié ou oxydé. En réalité, les lipoprotéines LDL s'avèrent mal protégées de l'oxydation, lorsqu'elles assurent leur fonction de transport, en particulier des acides gras hautement insaturés très oxydables.

Des LDL oxydées aux plaques d'athérome

Les cellules qui ont besoin de cholestérol pour leur métabolisme expriment à leur surface une protéine (récepteur) capable de reconnaître les lipoprotéines riches en cholestérol, à savoir celles porteuses d'Apo B ou d'Apo E. Après cette reconnaissance, la lipoprotéine est internalisée (elle entre dans la cellule) et sera digérée par les lysosomes : le cholestérol que portait la lipoprotéine est libéré, permettant son utilisation par la cellule.

Mais si les LDL ont été oxydées au cours de leur transport plasmatique, elles ne peuvent plus être reconnues par le récepteur Apo B/Apo E. Leur devenir change du tout au tout : reconnues par un récepteur exprimé à la surface des macrophages, les LDL oxydées sont « avalées » par les macrophages, ce qui constituerait l'une des premières étapes de la formation des plaques d'athérome.

■ **Cholestérol HDL ou « bon cholestérol »**

Contrairement aux LDL, les HDL, contrôlant la circulation de retour des lipides au foie, protègent la paroi artérielle de l'athérosclérose. Il existe une très forte relation entre les taux trop faibles d'HDL et le risque de maladies cardiovasculaires. La HDL est reconnue comme étant cardioprotectrice parce qu'elle prend en charge le cholestérol qui tend à s'accumuler dans les cellules de la paroi artérielle et, *via* la circulation de retour, le ramène au foie où il sera excrété par la voie biliaire.

Comme pour les LDL, différentes sous-fractions de HDL ont été identifiées, des plus grosses (qui transportent en leur cœur le plus

de cholestérol) aux plus petites : 2a, 2b, 3a, 3b et 3c. Grossièrement, ces sous-fractions traduisent l'enrichissement progressif des HDL en cholestérol : les HDL naissantes captent du cholestérol en surface. Grâce à l'action d'estérification d'une enzyme plasmatique (la lécithine-cholestérol acyltransférase, ou LCAT), les molécules excédentaires de cholestérol de l'enveloppe périphérique des HDL migrent au centre des édifices, transformant les jeunes HDL en HDL-3 plus sphériques. Puis le cycle recommence : les HDL-3 captent de nouveau du cholestérol en surface, la LCAT les estérifie, le cholestérol estérifié migre au centre et les HDL-3 deviennent des HDL-2, plus riches en cholestérol, de densité inférieure et de diamètre plus grand.

En dehors de ce rôle de transporteur du cholestérol, il semble que les HDL, particulièrement grâce à l'apo A-I, jouent également un rôle anti-inflammatoire sur la paroi vasculaire. Les enzymes véhiculées par les HDL (LCAT, paroxonases, lipoprotéine associée à la phospholipase A-2, PAF-AH) limitent l'évolution des lipides transportés vers un état peroxyde. En réalité, les HDL jouent un rôle majeur dans le transport des hydroperoxydes lipidiques *in vivo* vers le foie, la sous-fraction HDL-3 étant la plus importante. Les HDL-3 contiennent en effet 50 % d'isoprostanés de plus que les HDL-2, d'où leur plus grande efficacité. À l'inverse, le pourcentage d'acide arachidonique, précurseur des isoprostanés, est plus élevé dans les LDL que dans les HDL.

Les HDL, véritables éboueurs, constituent ainsi le principal transporteur des dérivés précoces ou tardifs des produits de l'oxydation des lipides. Elles prélèvent directement ces dérivés sur le site de l'inflammation, au niveau des macrophages et des cellules endothéliales vasculaires, puis les transportent vers le foie, selon un modèle semblable à celui du retour du cholestérol (et/ou des cétostérols, hydroxystérols) afin qu'ils soient éliminés.

Mais pour que ce système fonctionne, il est nécessaire que l'Apo A-I résiste à l'oxydation et soit en quantité suffisante (danger des teneurs basses en HDL).

Triglycérides et lipogenèse de novo

Il existe une très grande différence entre le cholestérol sérique et les triglycérides sériques : le cholestérol sérique dépend pour une très grande part de la synthèse endogène de cholestérol, très peu dépendante de l'apport en cholestérol alimentaire ; les triglycérides sériques constituent un carrefour métabolique, somme de l'apport en acide palmitique exogène et en acide palmitique endogène provenant de la transformation de sources glucidiques (essentiellement alimentaires), voire même, en situation de carence, de sources protéiques (sarcopénie).

Dans nombre de situations, l'acide palmitique endogène devient la source dominante des triglycérides endogènes. C'est ainsi le principal témoin de la lipogenèse *de novo*. Normalement, la teneur en triglycérides est de 90 % dans les chylomicrons, 53 % dans les VLDL, 20 % dans les IDL et 7 % dans les LDL. Dans le cadre de la lipogenèse *de novo*, ces taux sont variables.

Les valeurs physiologiques habituelles sont les suivantes :
triglycérides : < 1,60 g/L (< 1,8 mmol/L).

Le plus souvent, l'augmentation du taux de triglycérides ne signifie non pas l'augmentation de l'absorption de graisses, mais l'existence d'une lipogenèse *de novo*, à partir d'une ration lipidique trop faible et/ou déséquilibrée, d'une ration glucidique trop élevée, et/ou d'une régulation de la sécrétion d'insuline désordonnée (exemples : syndrome métabolique, prédiabète, etc.).

Ainsi, dans un régime équilibré, fournissant un apport suffisant en acide linoléique (5 à 6 % de l'apport en énergie totale) et en acide alpha-linolénique en position sn-2 (1 % de l'énergie totale), l'apport en acide palmitique exogène s'avère parfaitement neutre, sinon bénéfique. Les critiques contre l'huile de palme ne sont pas fondées.

C'est l'acide palmitique endogène de la lipogenèse *de novo* qui pose un véritable problème, conséquence d'une dysrégulation endocrinométabolique trop souvent ignorée et dangereuse.

L'EFFET DU RAPPORT ACIDE LINOLÉIQUE/ACIDE ALPHA-LINOLÉNIQUE EN SN-2 SUR LES LIPOPROTÉINES

Étude de Jouarre : comparaison de six huiles, d'une matière grasse laitière et d'une matière grasse végétale

La collaboration entre la filière des oléagineux et l'Inserm a permis la mise en place de très longues études sur des populations protégées, comme par exemple celle des bénédictines de Jouarre, permettant l'adhésion à des régimes contrôlés de longue durée. Des études très riches d'enseignement.

La plus importante de ces études protégées a consisté en le suivi de huit périodes de régime de 5 mois chacune¹²⁰. Six huiles de table, ainsi qu'une matière grasse lactique et une grasse végétale ont été successivement testées, dans un ordre aléatoire : les huiles de tournesol, d'arachide, de colza, de maïs, d'olive et de soja, les graisses du lait et le fluide de palme. L'apport calorique était peu modifié : 2 000 à 2 100 kcal par personne, dont 15 à 16 % issues des protéines, 30 % des lipides et 55 % des glucides (dont deux tiers de dérivés amylicés). Différents paramètres, dont le cholestérol total, le cholestérol HDL, le cholestérol LDL, les triglycérides, l'Apo A, l'Apo B et l'agrégation plaquettaire, ont été analysés. Le poids n'a pas varié entre les diverses périodes.

Les résultats montrent que :

- il n'existe pas de différence significative entre les triglycérides au cours des divers régimes ;
- les taux de cholestérol total et de cholestérol LDL sont les plus bas avec les régimes d'huile de tournesol et de colza, et de fluide de palme ; les plus élevés avec les huiles de maïs, olive et soja ;

120. Lasserre M., Mendy F., Spielmann D., Jacotot B. (1985) Effects of different dietary intake of essential fatty acids on C20:3 omega 6 and C20:4 omega 6 serum levels in human adults. *Lipids*, 20 (4); 227–233.

Baudet M. F., Esteva O., Lasserre M., Jacotot B. (1986) Dietary modifications of low-density lipoprotein fatty acids in humans: Their effect on low-density lipoprotein-fibroblast interactions. *Clin. Physiol. Biochem.*, 4 (3), 173–186.

- les taux de cholestérol total et de cholestérol LDL s'avèrent très fortement corrélés ($p < 0,001$) ;
- le taux de cholestérol HDL (« bon cholestérol ») est plus élevé avec le fluide de palme, puis avec les huiles de soja et d'arachide, mais les valeurs sont très proches à un niveau élevé ;
- les taux d'Apo B sont assez bien corrélés aux taux de cholestérol LDL. Cependant, après des régimes à base d'huile d'olive et de soja, des taux relativement faibles d'Apo B accompagnent des taux relativement forts de cholestérol LDL ;
- les taux d'Apo A ne sont pas corrélés au cholestérol HDL, mais présentent un pic après le régime à l'huile d'olive ;
- l'indice d'agrégation plaquettaire est plus élevé (donc le plus défavorable) avec l'huile de tournesol et de maïs, et le moins élevé (donc le plus bénéfique) avec l'huile d'olive, de soja et de colza.

Comment expliquer ces résultats ? L'apport en acide linoléique était de l'ordre de 30 g/jour pour l'huile de tournesol (70 % des acides gras) et l'huile de maïs (65 % des acides gras), avec un apport en acide alpha-linolénique quasi nul : donc deux profils relativement similaires sur ces deux critères, et pourtant les huiles de tournesol et de maïs induisent des effets très différents.

De même, l'huile de colza et l'huile de soja, qui apportent toutes les deux quelque 3,5 g d'acide alpha-linolénique, enregistrent des résultats très différents.

Très clairement, l'huile de tournesol doit être préférée à l'huile de maïs, sans que l'on connaisse la véritable raison de cette différence. De même, l'huile de colza doit être préférée à l'huile de soja, cette fois pour une raison connue : chez l'Homme, la biodisponibilité (dite en sn-2) de l'acide alpha-linolénique apporté par l'huile de colza atteint 65 %, contre seulement 27 % pour l'huile de soja.

Dans cette étude, les meilleurs résultats sont obtenus avec un apport de 6,5 % des calories sous forme d'huile de colza. Un apport plus élevé en acides gras polyinsaturés ne semble pas indiqué, car des déséquilibres apparaissent rapidement au niveau des dérivés de

la famille linoléique (oméga-6). L'indice d'agrégation plaquettaire le plus élevé (donc le plus défavorable) est observé pour les deux régimes apportant plus de 25 g/jour d'acide linoléique (soit 12 % de l'apport calorique total), à savoir ceux à base d'huile de tournesol et de maïs. À noter que ces deux derniers régimes donnent, au niveau des phospholipides du sérum, les taux les plus faibles d'acide arachidonique (C20:4 *n*-6) et d'EPA (C20:5 *n*-3), avec une différence significative ($p < 0,05$).

Étude de Jouarre : approfondissement

Pour approfondir les précédents résultats, les chercheurs ont souhaité se pencher sur les taux des dérivés supérieurs des acides linoléique et alpha-linolénique, mesurés dans les phospholipides du sérum de ces femmes¹²¹.

Il fut également décidé de ne s'intéresser qu'aux quatre régimes les plus discriminants – tournesol, arachide, colza, matières grasses laitières –, afin de permettre une analyse plus approfondie des résultats.

Ainsi, les bénédictines ont successivement suivi, selon un ordre aléatoire :

- un régime tournesol : 30 g d'acide linoléique par jour, 13,6 % de l'énergie totale ;
- un régime colza : 10,7 g d'acide linoléique par jour, 4,5 % de l'énergie totale ; 3,6 g d'acide alpha-linolénique, 1,5 % de l'énergie totale ;
- un régime arachide : 14,6 g d'acide linoléique par jour, 6,5 % de l'énergie totale ;
- un régime matières grasses lactiques : 1,3 g d'acide linoléique par jour, 0,6 % de l'énergie totale.

Trois séries de résultats sont ainsi obtenues :

121. Lasserre M., Mendy F., Spielmann D., Jacotot B. (1985) Effects of different dietary intake of essential fatty acids on C20:3 omega 6 and C20:4 omega 6 serum levels in human adults. *Lipids*, 20 (4), 227–233.

- concernant l'acide myristique (C14:0), les taux les plus élevés, au niveau des phospholipides sériques, sont obtenus avec le régime tournesol, pourtant le plus pauvre en apport en acide myristique, en principe absent de cette huile. Dans ce cas, une liposynthèse de compensation s'est déclenchée ;
- concernant le cholestérol : les régimes tournesol, colza et arachide conduisent à des taux de cholestérol très voisins de 1,75 à 2,05 g/L, malgré des apports très différents en acide linoléique (30 g/jour pour le tournesol, 10,7 g/jour pour le colza, 14,6 g/jour pour l'arachide) ;
- concernant les taux d'acide dihomo-gamma-linolénique ou DGLA (C20:3 *n*-6), d'acide arachidonique (C20:4 *n*-6), d'EPA (C20:5 *n*-3) et de DHA (C22:6 *n*-3) mesurés au niveau des phospholipides sériques, les résultats montrent :
 - avec l'arachide, des taux normaux de DGLA et d'acide arachidonique, des taux faibles d'EPA ;
 - avec le tournesol, des taux effondrés de DGLA, d'acide arachidonique, d'EPA et de DHA ;
 - avec le colza, des taux normaux en DGLA et en acide arachidonique et les taux les plus élevés en EPA et DHA.

Il ressort de cette analyse approfondie l'existence d'une zone d'équilibre entre l'acide linoléique (4 à 6,5 % de l'apport énergétique total) et l'acide alpha-linolénique en sn-2 (0,7 à 1,5 % de l'apport énergétique total). De tels niveaux n'introduisent pas de compétition entre la famille oméga-3 et la famille oméga-6 sur une période de cinq mois.

DES ÉTUDES PRÉLIMINAIRES À LA LYON DIET HEART STUDY DU PR SERGE RENAUD

En amont : des études de prévention primaire

Les études épidémiologiques ont longtemps été décevantes, malgré leur coût élevé. La première étude randomisée montrant un effet protecteur incontestable du régime alimentaire sur la mortalité par

maladie des artères coronaires fut l'étude de prévention primaire d'Oslo¹²² (1986), portant sur 1 200 sujets à haut risque. Pour la première fois, le taux de mortalité cardiovasculaire, de mortalité soudaine, était réduit après 8–9 ans de régime. Dans cette étude, le rapport entre les graisses polyinsaturées et saturées (rapport P/S) était de 0,7 dans le groupe expérimental, et le cholestérol n'avait baissé que de 10 %. Une étude plus ancienne, également menée à Oslo, avait pour sa part montré qu'avec un rapport P/S de 2,4 dans le groupe expérimental, le nombre de morts soudaines était le même dans les deux groupes témoin et expérimental.

Une étude australienne de prévention secondaire, la Sydney Diet Heart Study, réalisée dans les années 1970 sur 458 hommes âgés de 30 à 59 ans et passée inaperçue, suggérait une explication inattendue : la survie, au bout de 5 ans de suivi, s'avérait significativement meilleure ($p < 0,01$) avec le groupe témoin (où le rapport P/S était de 0,8) qu'avec le groupe expérimental (P/S de 1) dont les graisses saturées alimentaires (graisses animales, margarines...) étaient remplacées par de l'acide linoléique oméga-6 (huile et margarine de carthame). Ces résultats indiscutables, bien qu'inattendus, amenèrent à réfléchir sur des comparaisons anciennes entre plusieurs pays.

L'étude des Seven Countries (1970¹²³) avait montré que la mortalité coronarienne la plus basse était observée :

- au Japon, avec une mortalité coronarienne de 60/100 000 sur 10 ans, pour une mortalité totale de 994/100 000 et un rapport P/S de 1 ;
- en Grèce, avec une mortalité coronarienne de 66/100 000 sur 10 ans, pour une mortalité totale de 550/100 000 et un rapport P/S de 0,35.

122. Hjermmann I., Holme I., Leren P. (1986) Oslo Study Diet and Antismoking Trial. Results after 102 months. *Am. J. Med.*, 80 (2A), 7–11.

123. Blackburn H., Taylor H. L., Keys A. (1970) Coronary heart disease in seven countries. XVI. The electrocardiogram in prediction of five-year coronary heart disease incidence among men aged forty through fifty-nine. *Circulation*, 41 (4) Suppl.

Il ressortait de ces comparaisons que l'hypothèse du cholestérol sérique comme seul lien intermédiaire entre la maladie des coronaires et la nutrition s'avérait pour le moins très fragile. En revanche, un lien intermédiaire entre l'alimentation et la maladie des artères coronaires (prédisposition à la thrombose, activité plaquettaire) semblait beaucoup plus pertinent.

Une collaboration entre la filière française des oléagineux (Cetiom devenu Terres Inovia, Onidol devenu Terres Univia) et l'unité Inserm de Serge Renaud fut alors mise en place pour plusieurs études de longue durée. Il était nécessaire de comprendre enfin les contradictions inhérentes à ces études épidémiologiques en confrontant la valeur du rapport P/S de 0,7 à 1,7 et à 2,4, avec des études de terrain soit au Japon, soit plus proches de nous, en Grèce.

Or une étude sur la mortalité prématurée (45–54 ans)¹²⁴, excluant les morts violentes, de 1973 à 1978, réalisée par l'Inserm, avait mis en évidence des différences très significatives de la mortalité totale et cardiovasculaire entre deux populations rurales : celle des agriculteurs de la Moselle et celle des agriculteurs du Var.

Mortalité (pour 100 000)

	Hommes		Femmes	
	Mortalité totale	Mortalité cardiovasculaire	Mortalité totale	Mortalité cardiovasculaire
Moselle	812	237	362	71
Var	638	158	288	52

Il devenait ainsi possible de comparer cholestérol et activité plaquettaire au sein de ces deux populations, avant et après modification

124. Renaud S., Godsey F., Dumont E., Thevenon C., Ortchanian E., Martin J. L. (1986) Influence of long-term diet modification on platelet function and composition in Moselle farmers. *Am. J. Clin. Nutr.*, 43 (1), 136-50.

du régime chez les agriculteurs de la Moselle, durant 1 à 4 ans. Les résultats ne montrent pas de différences majeures entre le cholestérol total, le cholestérol HDL et les triglycérides, entre ces deux populations, malgré des apports en graisses saturées différents : de l'ordre de 15 % de graisses saturées en Moselle avec un rapport P/S de 0,4, contre un apport en graisses saturées de 11 % dans le Var et un rapport P/S de 0,5.

Les habitudes alimentaires de 50 familles de Moselle ont été modifiées pendant une année, un second groupe de 50 familles vivant dans une région voisine servant de témoins : les corps gras ont été remplacés par des huiles à base de tournesol (oméga-6) et, à la différence des régimes antérieurs, à base de colza (oméga-3 en position sn-2).

Dans le groupe témoin, grâce à cette modification des habitudes, la consommation de graisses saturées était abaissée de 15 à 13,2 % des calories. L'agrégation des plaquettes à la thrombine s'était légèrement mais significativement abaissée dans le groupe témoin. Dans le groupe expérimental, elle s'était abaissée de façon spectaculaire, les valeurs obtenues étant inférieures aux valeurs observées dans le Var.

En revanche, l'agrégation à l'ADP (l'adénosine 5'-diphosphate, premier agent agrégant plaquettaire de petit poids moléculaire à être identifié), qui joue un rôle prépondérant dans le développement et l'extension des thromboses artérielles, était augmentée. Des études précédemment menées chez l'animal avaient montré que cet effet nocif sur l'ADP était lié à un excès d'acide linoléique (oméga-6).

Dans des études ultérieures¹²⁵ menées auprès des agriculteurs de la Moselle :

- l'apport en acide linoléique oméga-6 a pu être réduit ;
- l'apport en acide alpha-linolénique oméga-3 a pu être augmenté grâce à l'huile de colza (entraînant en même temps une augmentation de l'acide oléique).

125. Renaud S., Godsey F., Dumont E., Thevenon C., Ortchianian E., Martin J. L. (1986) Influence of long-term diet modification on platelet function and composition in Moselle farmers. *Am. J. Clin. Nutr.*, 43 (1), 136–150.

L'acide alpha-linolénique (oméga-3) s'est révélé être l'acide gras le plus inversement relié à l'activité coagulante des plaquettes et à leur réponse à la thrombine. En revanche, l'acide linoléique (oméga-6) est plutôt associé à l'augmentation de la réponse à l'ADP, un effet nocif.

Au cours de ces études ultérieures, le rapport P/S avait également été ramené à un taux voisin de 0,7.

En conclusion, après ces longues années d'études chez l'Homme, en situation contrôlée, pragmatique et de consommation familiale, il peut être conclu que le colza prolonge l'activité coagulante, réduit l'agrégation à la thrombine, diminue de façon très significative l'agrégation à l'ADP et au collagène. Enfin, il existe une limite du taux d'acide linoléique à ne pas dépasser, autour de 6 % des calories.

Le moment était enfin venu, après cette longue phase préparatoire, de tenter une étude de prévention secondaire : la Lyon Diet Heart Study.

Étude de prévention secondaire : la Lyon Diet Heart Study

L'hypothèse d'une prévention de la thrombose par l'acide alpha-linolénique C18:3 *n*-3 avait été lancée par P. A. Owren *et al.* dans *Lancet* en 1964¹²⁶. Ces auteurs avaient montré que l'ingestion d'huile de soja (riche en oméga-3, avec 8 % d'acide alpha-linolénique) pouvait réduire l'adhésion plaquettaire, mais que l'huile de maïs (riche en oméga-6, avec 58 % d'acide linoléique) en était incapable. Le remplacement de l'huile de soja par l'huile de lin (très riche en oméga-3, 52 % d'acide alpha-linolénique) pouvait reproduire cet effet protecteur, mais non le remplacement par de l'huile de foie de morue (riche en DPA, C22:5 *n*-3).

C'est donc l'acide alpha-linolénique, et non ses métabolites (comme le DPA), qui était responsable de cet effet.

126. Owren P. A., Hellem A. J., Odegård A. (1964) Linolenic acid for the prevention of thrombosis and myocardial infarction. *Lancet*, 2 (7367), 975-978.

Néanmoins, l'année suivante, au cours d'un essai d'intervention sur des patients, P. A. Owren ne put confirmer l'effet protecteur de l'huile de lin sur les plaquettes. Le premier essai évaluant l'effet d'un régime enrichi en acide alpha-linolénique issu d'huile de soja fut alors tenté par Leren en 1970. Après cinq ans, les événements coronariens étaient réduits de 23 %, mais les résultats non statistiquement significatifs. Comment expliquer cette quasi-absence d'effet ? La source d'acide alpha-linolénique C18:3 *n*-3 étudiée, à savoir l'huile de soja, se caractérise par une mauvaise biodisponibilité, chez l'Homme, de cet acide alpha-linolénique : seulement 27 % se trouve en position « protégée » sn-2, contre 60 % dans l'huile de colza.

Le moment était donc venu de reprendre cette étude avec de l'huile de colza, présentant une biodisponibilité élevée du C18:3 *n*-3. Avec un financement de la filière oléagineuse française et l'appui de l'Inserm, Serges Renaud put lancer la Lyon Diet Heart Study¹²⁷. Grâce à la coopération des services de cardiologie de l'hôpital cardio-vasculaire de Lyon (six services), 600 patients furent recrutés, quelques semaines après leur premier infarctus, entre mars 1988 et mars 1992. Ils furent ensuite randomisés en un groupe témoin et un groupe expérimental (patients des deux sexes, moins de 70 ans) et suivis au minimum pendant un an. Les traitements médicaux étaient identiques pour les deux groupes. Le groupe témoin (*n* = 303) a suivi une « *Prudent Diet* », pauvre en graisses saturées et riche en acide linoléique (margarines riches en acide linoléique, 0,6 % d'acide alpha-linolénique). Le groupe expérimental a banni beurre et crème de son alimentation et utilisé une margarine riche en huile de colza (16,4 % d'acide linoléique, 4,8 % d'acide alpha-linolénique).

127. de Lorgeril M., Renaud S., Mamelle N., Salen P., Martin J. L., Monjaud I., Guidollet J., Touboul P., Delaye J. (1994) Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*, 343 (8911), 1454–1459.

Lyon Diet Heart Study (d'après de Lorgeril *et al.*, 1994)
Régime alimentaire des groupes contrôle et expérimental

	Après 1 à 4 ans de suivi		
	Groupe contrôle (n = 192)	Groupe expérimental (n = 219)	p
Calories totales	2 148 (45)	1 928 (32)	< 0,001
En pourcentage des calories			
Acide oléique (18:1 n-9)	10,3 (0,3)	12,09 (0,3)	< 0,001
Acide linoléique (18:2 n-6)	5,3 (0,25)	3,6 (0,1)	< 0,001
Acide alpha- linoléique (18:3 n-3)	0,27 (0,02)	0,81 (0,03)	< 0,001
P/S	0,69 (0,07)	0,65 (0,06)	

Données plasmatiques, en pourcentage des acides gras

	Groupe contrôle (n = 139)	Groupe expérimental (n = 141)	p
Acide oléique (18:1 n-9)	19,54 (0,29)	21,81 (0,32)	0,001
Acide linoléique (18:2 n-6)	29,25 (0,48)	27,27 (0,42)	0,002
Acide alpha- linoléique (18:3 n-3)	0,37 (0,02)	0,62 (0,03)	0,001
Acide arachido- nique (20:4 n-6)	6,88 (0,13)	6,38 (0,13)	0,005
EPA (20:5 n-3)	0,76 (0,05)	1,03 (0,06)	0,001

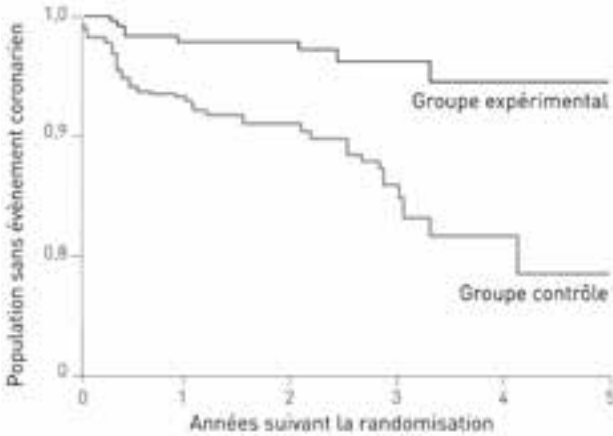


Figure 14 | Courbe de survie.

Sur le plan biochimique, les résultats se révèlent spectaculaires, correspondant aux attentes (voir tableau).

Concernant la mortalité, le groupe contrôle enregistre 20 morts dont 8 morts subites, tandis que le groupe expérimental compte 8 morts dont 0 mort subite ($p < 0,002$) soit, après divers ajustements, une réduction de 76 % (voir courbe de survie).

D'une façon simplifiée, une diminution des accidents coronariens (en particulier des infarctus du myocarde non mortels) et des morts subites, proche de 70 %, est obtenue sans diminution du cholestérol sanguin, sans diminution des triglycérides, sans augmentation du cholestérol HDL... essentiellement avec une supplémentation en acide alpha-linolénique en sn-2 (augmentation de 68 % de C18:3 $n-3$ et baisse de 21 % du C18:2 $n-6$ dans le régime alimentaire).

Enfin, les premiers résultats apparaissent dans un délai de huit semaines. Cet effet, si rapidement protecteur, comme les résultats sur l'agrégation plaquettaire, suggèrent un rôle très important de l'acide alpha-linolénique dans la prévention de la thrombogénèse ou de la thrombose, confirmant les résultats obtenus auprès des agriculteurs de la Moselle.

Le fait qu'aucune mort subite ne survienne dans le groupe expérimental, *versus* les huit cas du groupe contrôle, suggère la possibilité d'un effet additionnel antiarythmique, que des études chez l'Homme et chez l'animal viendront confirmer par la suite. Cet effet, retrouvé avec les acides gras oméga-3, ou *n*-3, s'avère essentiellement dépendant de l'acide alpha-linolénique positionné en sn-2.

Ce travail était tellement en avance sur son temps qu'il fallut attendre près de 20 ans pour qu'il soit enfin pris sérieusement en considération aux États-Unis, au cours des années 2013–2014, entre autres par Luc Djoussé (Brigham and Women's Hospital, Boston). Le caractère précurseur, innovant et adapté à la réalité de la Lyon Diet Heart Study était enfin reconnu outre-Atlantique.

VARIATION DES TAUX D'EPA, DPA ET DHA : LE « VRAI » INDICE OMÉGA-3

Parallèlement au programme de réévaluation scientifique des huiles consommées en France, réalisé par des unités de l'Inserm (Bernard Jacotot de l'Inserm, hôpital Henri-Mondor, Créteil ; Serge Renaud de l'Inserm, Lyon) avec l'appui de la filière des oléagineux français, il fut décidé de tenter une étude similaire en gérontologie. Les techniques d'analyse des acides gras sériques ou membranaires (globules rouges ou érythrocytes) et l'analyse du marqueur des maladies artérielles que constitue l'agrégation plaquettaire étaient identiques ; seul l'âge des patients différait.

Une étude très ciblée fut ainsi réalisée au centre de gérontologie de l'hôpital Sainte-Périne à Paris, chez des sujets à la retraite¹²⁸.

128. Driss F. (1995) Effects of a Decrease in Linoleic Acid Intake on Indices of Cardiovascular Risk and Lipid Peroxydation. The Proceedings of the UNESCO Conferences: Nutrition, Lipids, Health Disease, Symposium 1–3, 1994, Ong A. S. H., Niki E., Packer L., AOC Press, 210–217.

L'objectif de l'étude était d'analyser les effets d'une diminution raisonnée des taux d'acide arachidonique (C20:4 *n*-6) circulant, obtenue par un abaissement du rapport acides linoléique/ alpha-linolénique en sn-2 (LA/ALA), combiné avec une augmentation modérée des acides gras en C20:5 *n*-3 (EPA), C22:5 *n*-3 (DPA) et C22:6 *n*-3 (DHA) sur :

- les taux des acides gras polyinsaturés et hautement insaturés en C20 et C22 au niveau des érythrocytes ;
- les indices d'agrégation plaquettaires à l'ADP et au collagène ;
- la susceptibilité à la peroxydation des érythrocytes, mesurée par la déformabilité des érythrocytes et l'augmentation des alcanes au niveau respiratoire.

L'étude a porté sur 56 sujets de plus de 70 ans, retraités, soumis à un régime strictement contrôlé comprenant deux périodes de 42 jours : huile de tournesol durant la première période, huile de colza durant la seconde. Le régime apportait 2 100 kcal, dont 17 % sous forme de protéines, 42 % de glucides et 41 % de matières grasses.

Étude menée au centre de gérontologie de l'hôpital Sainte-Périne à Paris Composition des régimes alimentaires

	Première période = huile de tournesol	Seconde période = huile de colza	Régime de base
Acide oléique	28,9 g/jour	36,7 g/jour	28 g/jour
Acide linoléique (LA)	29,2 g/jour	20,2 g/jour	22,4 g/jour
Acide alpha-linolénique (ALA)	1 g/jour	2,6 g/jour	1,2 g/jour
LA/ALA	29,2	7,7	18,7
P/S	1,07	0,78	0,76

Résultats : modifications des acides gras des membranes érythrocytaires, en pourcentage des acides gras

	Tournesol	Colza
	M (SD)	M (SD)
C20:4 n-6 (acide arachidonique)	15,52 (1,7)	14,70 (2,10)
C20:5 n-3 (EPA)	0,58 (0,22)	0,73 (0,31)*
C22:5 n-3 (DPA)	1,21 (0,10)	2,65 (0,80)**
C22:6 n-3 (DHA)	5,09 (1,30)	6,67 (1,90)**
EPA + DHA	5,67	7,4
EPA + DPA + DHA	6,88	10,05

L'intérêt de ces résultats était confirmé par la diminution significative de l'agrégation plaquettaire à l'ADP et au collagène pendant la période colza. Le degré d'insaturation au niveau des membranes des érythrocytes n'augmentait, dans aucun des cas, la susceptibilité à l'induction d'un stress oxydatif.

Ce travail fut publié dans *The Proceedings of the UNESCO Conferences: Nutrition, Lipids, Health Disease*. Il n'a trouvé, juste après sa parution, que peu d'échos.

Mais, neuf ans plus tard, sans aucune référence à ce travail princeps, paraissait un article intitulé « *The Omega-3 Index: A new risk factor for death from coronary heart disease?* »¹²⁹. C'était le début d'une très longue campagne financée par les huiles de poisson, les produits de biotechnologies riches en EPA et DHA, s'appuyant sur des laboratoires d'analyses biologiques.

Il existait pourtant une différence fondamentale entre l'indice dit de Harris (ou « *Omega-3 Index* ») et l'indice de Sainte-Périne, bien

129. Harris W. S., Von Schacky C. (2004) The Omega-3 Index: A new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev. Med.*, 39 (1), 212–220.

qu'ils reposent tous deux sur le pourcentage en acides gras des érythrocytes :

- l'indice de Harris = EPA + DHA (évalué à $4,9 \pm 2,1$ % pour les huiles de poisson)
- l'indice de Sainte-Périne = EPA* + DPA** + DHA**
(10,05 % pour le colza)
(EPA* + DHA**
(7,40 % pour le colza)).

Dans une alimentation physiologique, le DPA est un acide gras majeur, comme le DHA. L'EPA n'est jamais retrouvé dans les globules rouges du nourrisson, du fait d'un besoin majeur en DHA. En revanche, le DPA, étape intermédiaire de synthèse du DHA (EPA → DPA → DHA), l'est.

L'apport en acide alpha-linolénique en sn-2 du colza permet de réguler parfaitement la synthèse de l'EPA à un niveau minimal, et du DPA et du DHA à un niveau plus élevé, au niveau physiologique optimal.

Comme l'avait montré l'étude de F. Driss précédemment exposée, un régime colza, comparativement à un régime tournesol, modifie le pourcentage d'acides gras des membranes en augmentant de 26 % l'EPA (0,58 % avec le tournesol, 0,73 % avec le colza), de 121 % le DPA (1,21 à 2,65 %) et de 31 % le DHA (5,09 à 6,67 %).

En revanche, comme le montra l'équipe de Serge Egert¹³⁰, une supplémentation en EPA de 2,2 g/jour induit une régulation très différente à une supplémentation en DHA de 2,3 g/jour.

2,2 g d'EPA : +394 % d'EPA

EPA + DHA = +38 %

2,3 g de DHA : +91 % de DHA, +137 % d'EPA,

EPA + DHA = +98 %

130. Egert S., Lindenmeier M., Harnack K., Krome K., Erbersdobler H. F., Wahrburg U., Somoza V. (2012) Margarines fortified with α -linolenic acid, eicosapentaenoic acid, or docosahexaenoic acid alter the fatty acid composition of erythrocytes but do not affect the antioxidant status of healthy adults. *J. Nutr.*, 142 (9), 1638–1644.

Nous ne sommes plus dans un schéma physiologique. Le taux d'EPA, pratiquement quadruplé, devient totalement hors contrôle... Ce qui explique les échecs des études contrôlées. La preuve définitive, sur le plan médical, vient d'être apportée par une publication de 2012 dans l'*American Journal of Clinical Nutrition*¹³¹ : « *Our data are consistent with an inverse and nonlinear relation of plasma phospholipid ALA and DPA, but not EPA or DHA, with heart failure (HF) risk.* » (« Nos résultats confirment l'existence d'une relation inverse et non linéaire entre l'ALA et le DPA plasmatique, mais pas l'EPA ni le DHA, et le risque d'accident cardiaque. »)

L'indice oméga-3 doit donc impérativement prendre en compte le DPA, comme le fait l'indice de Sainte-Périne.

N.B. : bien des éléments de ce chapitre sont extraits de l'ouvrage intitulé *Biologie des lipides chez l'Homme – De la physiologie à la pathologie*, de L. Douste-Blazy, F. Mendy et des membres de la commission Biologie des lipides du CNERNA. Cela explique sans doute la lenteur avec laquelle les lipides ont parfois été reconnues sur le plan international, à l'image de la réflexion, toujours d'actualité, de Lavoisier : « *Combien il est difficile, même dans son propre esprit, d'accepter un fait nouveau, face à une opinion établie.* »

131. Wilk J. B., Tsai M.Y., Hanson N. Q., Gaziano J. M., Djoussé L. (2012) Plasma and dietary omega-3 fatty acids, fish intake, and heart failure risk in the Physicians' Health Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 96 (4), 882–888.

» À retenir

Le cholestérol alimentaire n'a aucun effet pathogène prouvé : l'apport alimentaire n'influe, en règle générale, que très peu sur le pool sérique qui, lors des analyses sanguines, est appelé « cholestérol sérique total ». Le seul groupe de population qui serait sensible à la variation de l'apport en cholestérol alimentaire sous forme d'œufs serait le groupe des diabétiques.

Les acides gras, et notamment les acides gras hautement insaturés en C20 et plus, peuvent être considérés comme de véritables « barils de poudre » prêts à exploser sous l'influence de l'oxygène moléculaire. Aussi, tout transport d'un point à un autre de ces acides gras doit se faire sous une protection très rapprochée, sur le plan de l'oxydation, assuré par les lipoprotéines, unités fonctionnelles de transport intravasculaire des lipides. On distingue différentes classes de lipoprotéines, en fonction de leur densité : les VLDL (Very Low Density Lipoproteins), les LDL (Low Density Lipoproteins), les HDL (High Density Lipoproteins), mais aussi les IDL (Intermediate Density Lipoproteins) et les chylomicrons. Il existe deux réseaux de transport assurés par les lipoprotéines, qui dépendent des apolipoprotéines situées en surface de ces « transporteurs » :

- l'un assurant le transport de l'intestin au foie, puis à la périphérie : c'est le domaine de l'apolipoprotéine B ;*
- l'autre assurant le retour de la périphérie au foie : c'est le domaine des apolipoprotéines A-I et A-II.*

Le cholestérol LDL assure le transport du cholestérol essentiellement d'origine endogène, des acides gras essentiels et de leurs dérivés, protégé par les lipoprotéines porteuses d'apolipoprotéines B, du foie vers les sites membranaires d'action. Les HDL, contrôlant la circulation de retour des lipides au foie, protègent la paroi artérielle de l'athérosclérose : le cholestérol HDL est reconnu comme étant cardioprotecteur parce qu'il prend en charge le cholestérol qui tend à s'accumuler dans les cellules de la paroi artérielle et, via la circulation de retour, le ramène au foie où il sera excrété par la voie biliaire.

Les triglycérides sériques constituent un carrefour métabolique, somme de l'apport en acide palmitique exogène et en acide palmitique endogène provenant de la transformation de sources glucidiques (essentiellement alimentaires), voire même, en situation de carence, de sources protéiques (sarcopénie). Dans nombre de situations, l'acide palmitique endogène devient la source dominante des triglycérides endogènes. C'est ainsi le principal témoin de la lipogenèse de novo.

De très longues études menées auprès de populations protégées (moines, bénédictines, etc.) ont permis de suivre l'adhésion à des régimes contrôlés de longue durée. Les enseignements tirés ont été nombreux, notamment la mise en évidence de l'existence d'une zone d'équilibre entre l'acide linoléique (4 à 6,5 % de l'apport énergétique total) et l'acide alpha-linolénique en sn-2 (0,7 à 1,5 % de l'apport énergétique total). De tels niveaux n'introduisent pas de compétition entre la famille oméga-3 et la famille oméga-6 sur une période de cinq mois. Les résultats de la Lyon Diet Heart Study de Serge Renaud furent spectaculaires : une diminution des accidents coronariens (en particulier des infarctus du myocarde non mortels) et des morts subites, proche de 70 %, fut obtenue sans diminution du cholestérol sanguin, sans diminution des triglycérides et sans augmentation du cholestérol HDL, et ce, essentiellement avec une supplémentation en acide alpha-linolénique en sn-2 (augmentation de 68 % de C18:3 n-3 et baisse de 21 % du C18:2 n-6 dans le régime alimentaire)... et les premiers résultats apparaissent dans un délai de huit semaines.

Dans la foulée se (re)pose la question d'un indice oméga-3 prédisant la qualité et l'impact d'un régime. Quels acides gras prendre en compte : DHA, EPA ou DPA ? Pour l'auteur, le DPA doit impérativement être pris en compte, ce qu'omet l'indice dit de Harris (indice de Harris = EPA + DHA) à la différence de l'indice de Sainte-Périne (EPA + DPA + DHA).

8

Du fœtus au jeune enfant : sentir, regarder, comparer, grandir – De la variabilité des adaptations

- › *D'où vient l'énergie qui permet au bébé in utero de grandir si vite ?*
- › *Le bébé et la mère ont-ils la même composition en acides gras ?*
- › *Est-il vrai que le cerveau est très gras ?*
- › *Le cerveau d'un enfant grandit-il au même rythme que l'enfant ?*
- › *Pourquoi le lait maternel est-il si riche en lipides ?*
- › *Comment ont été formulés les laits maternisés ?*
- › *Les laits maternisés d'aujourd'hui sont-ils différents de ceux des années 1970 ?*
- › *Il mange comme quatre, son frère a un appétit d'oiseau et les deux grandissent au même rythme. Pourquoi ?*
- › *Faut-il ou non réduire la consommation de lipides chez le jeune enfant ?*

Une grande partie des systèmes complexes précédemment présentés prennent vie avec l'enfant. À ce titre, l'étude de la vie foetale, puis des premières années de l'enfant, représente une mise en application de toutes les leçons précédentes... et une leçon d'humilité quant à la complexité des systèmes de régulation retenus par l'évolution.

LA VIE FŒTALE

« Cela fait quatre mois que j'attendais. Mais ce matin, cette série de coups de pied, en rafale, c'était bien toi, mon bébé ! J'ai enfin pu te voir à l'échographie. Calme, tu suçais ton pouce, avec une sérénité impressionnante. Et pourtant, quatre mois encore avant que je ne te tiennne dans mes bras, mes mains... »

Alors qu'il ne lui reste que 4 mois de vie *in utero* avant sa naissance, le futur bébé a un programme chargé : 2,5 kg à prendre, 40 cm à gagner d'ici sa naissance. Un planning très chargé si l'on y regarde de plus près : par exemple, grandir de 40 cm en 4 mois, cela équivaut à un rythme de croissance de 1,20 m par an. Quels sont les mécanismes expliquant qu'un tel programme puisse être tenu ?

D'où vient l'énergie nécessaire ?

Une telle croissance nécessite une production énorme d'énergie. Tout est délirant ! Prenons l'exemple de ces simples coups de pied. Un gaspillage ? Non, bien au contraire : il s'agit d'un entraînement, d'une mise en place. Pour autant, à l'énergie nécessaire aux mouvements du bébé *in utero* s'ajoutent les besoins liés à la croissance, au développement harmonieux des organes. Aussi, d'où vient cette énergie : des protéines ? Des glucides ? Ou des lipides ?

À cet âge, l'utilisation, sur le plan énergétique, des protéines est inexistante. Trop précieuses pour la croissance, elles ne sont pas brûlées pour fournir de l'énergie. L'utilisation des glucides est trop limitée : nous ne faisons pas partie du monde végétal mais du monde animal, et le bébé en gestation connaît, nous l'avons vu, une période

de croissance explosive. Or 1 gramme de glucides apporte « seulement » 4 calories... quand 1 gramme de lipides en offre 9 ! L'équation est vite résolue : les lipides représentent la source majeure d'énergie durant les quatre derniers mois de gestation.

L'acide palmitique, élément clé

À cet âge de la vie, le moteur énergétique est représenté par les lipides. Ou, pour être plus précis, un membre spécifique de la grande famille des lipides : l'acide palmitique C16:0.

L'acide palmitique n'est ni plus ni moins que le carrefour, la plateforme de régulation énergétique, l'élément clé. Et pourtant, pendant longtemps, il est demeuré un mystère. Il faudra attendre l'accès au prélèvement sanguin, au niveau du cordon ombilical, *in utero*, et ce, pour une raison vitale (le diagnostic de la toxoplasmose congénitale) pour commencer à analyser les acides gras circulants à la 22^e, à la 32^e et à la 37^e semaine de gestation chez la femme. Ces travaux furent réalisés par Madame P. Crastes de Paulet et P. Sarda dans les années 1985.

L'acide palmitique et l'acide palmitoléique (dérivé du premier, qui compte également 16 atomes de carbone mais possède une insaturation sur le septième carbone) sont les acides gras énergétiques circulants les plus importants.

Une nécessaire régulation

Une question se pose néanmoins : les taux d'acide gras palmitique (C16:0) circulant dans le cordon ombilical s'avèrent très élevés, plus élevés qu'à toute autre période de la vie. À ce même moment de la vie gestationnelle, les taux d'acide gras palmitoléique (C16:1 *n*-7) se révèlent également très conséquents : 6,5 % des acides gras à la 32^e semaine, 5,6 % à la 37^e semaine... contre 3,4 % chez la femme enceinte et 2,5 % chez la femme n'attendant pas d'enfant. Il semble donc exister une régulation très importante, permettant au bébé dans le ventre de sa mère de disposer de taux très élevés d'acide palmitique, tout en bénéficiant d'une réserve d'acide palmitoléique.

Quel est l'intérêt d'une telle situation ? Permettre à l'organisme du bébé de fabriquer tous les lipides dont il a besoin par lipogenèse *de novo*. Une telle situation ne se rencontre plus que dans une situation pathologique grave : l'insuffisance pulmonaire de la mucoviscidose, où l'on observe des taux d'acide palmitoléique atteignant 6,3 % des acides gras circulants.

Variations pondérales de la mère

Le problème énergétique des derniers mois de croissance gestationnelle semble ainsi résolu, si l'on ajoute les variations pondérales de la mère. Celles-là ne devraient pas dépasser 10 kg pour un bébé de 3,5 kg à la naissance, auxquels s'ajoutent 1,5 kg d'annexes (placenta, etc.) et de l'ordre de 5 kg de réserves qu'elle perdra en trois mois avec l'allaitement, etc. Il faut néanmoins être très prudent.

En effet, manifestement, une partie de la variation de ce poids est régulée par une interaction entre le bébé et sa mère. Il en est ainsi par exemple du taux d'acide palmitoléique chez la femme enceinte, très différent de celui de la femme n'attendant pas d'enfant. L'exemple flagrant de mères déportées pendant la Seconde Guerre mondiale, affamées, ne pesant plus que 45 kg mais accouchant de bébés de 3,5 kg, souligne le fait qu'il existe des régulations. Et les contre-exemples de telles naissances montrent que ce n'est pas toujours le cas...

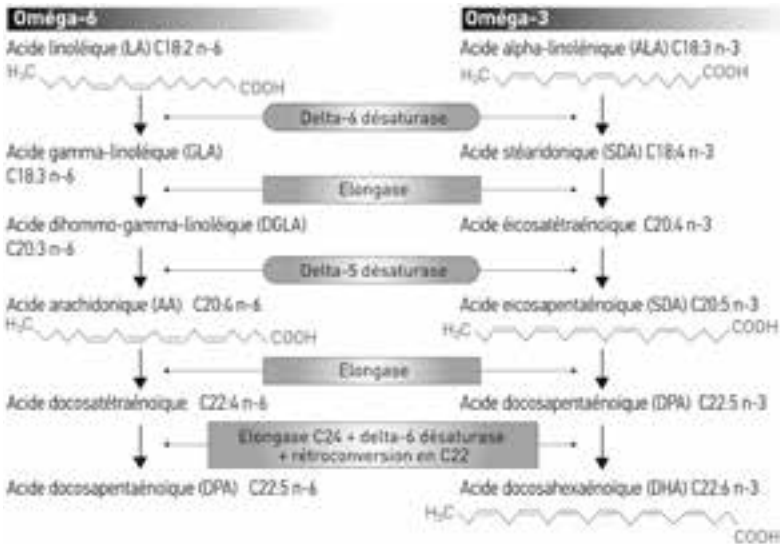
De l'énergie aux composants structuraux

Le problème de l'apport d'énergie résolu, reste la question de la synthèse des structures. Autrement dit, la transformation de cette « énergie quantitative » (le volume d'énergie nécessaire) en « énergie qualitative » (les bons lipides au bon endroit). Pour ce faire, l'organisme dispose, nous l'avons vu, de deux types d'outils :

- les élongases qui permettent d'ajouter, deux à deux, des atomes de carbone à la chaîne carbonée des acides gras et ainsi de l'allonger ;

- les désaturases qui, par un mécanisme de déshydrogénation, remplacent une simple liaison par une double liaison. Chaque désaturase est spécifique : elle ne peut agir que sur le carbone situé à une distance définie du groupement carboxyle COOH. Ainsi, la delta-9 désaturase ne peut agir par exemple que sur le neuvième carbone.

Dès lors, au moyen de ces deux outils, l'organisme peut fabriquer un très grand nombre d'acides gras différents. Un très grand nombre... mais pas tous, car les Mammifères ne disposent pas de toutes les désaturases. Ainsi, les acides gras de la famille des oméga-3 (insaturation située sur le troisième carbone à partir du groupement méthyle CH₃) et des oméga-6 (insaturation située sur le sixième carbone à partir du groupement méthyle CH₃) ne peuvent être fabriqués qu'à partir de leurs précurseurs à 18 atomes de carbone : l'acide alpha-linolénique (C18:3 n-3) et l'acide linoléique (C18:2 n-6).



Nouveau-né : un cerveau et une peau riches en lipides

À la naissance, le cerveau du bébé pèse 350 g, soit de l'ordre d'un quart du poids d'un cerveau adulte. Il est constitué en majorité d'eau (320 g sur 350 g) et, dans une moindre mesure, de lipides (9 g). Autre « zone » très riche en lipides chez le nouveau-né : la peau, puisque la totalité de la graisse cutanée du bébé représente de l'ordre de 350 g. Soit autant de graisses dans le cerveau que dans la peau.

Un système complexe

Penchons-nous justement sur un de ces acides gras polyinsaturés de la sous-famille des oméga-3 : le DHA (acide docosahexaénoïque C22:6 *n*-3), l'acide gras le plus long (22 atomes de carbone), « l'acide polyinsaturé du cerveau ».

La découverte du DHA en 1966 (F. Mendy et P. Lemarchal) déclencha une double polémique. Ainsi, son identification comme du C22:6 *n*-3 (donc un acide gras porteur de six insaturations), et non comme du DPA (C22:5 *n*-3, porteur de cinq insaturations), fut l'objet d'une première controverse, qui n'a été finalement éclaircie que récemment : le jeu des désaturases et élongases aurait pu laisser croire que l'accroissement de l'apport alimentaire en acide alpha-linolénique (C18:3 *n*-3,6,9), cet oméga-3 à 18 atomes de carbone d'origine végétale indispensable aux Mammifères, rimerait avec une augmentation du DHA, un de ses dérivés. Autrement dit, l'idée simple selon laquelle plus on augmente la quantité d'acide gras au début de la chaîne, plus on « récupère » d'acides gras au bout de cette chaîne de réactions... À la manière d'une usine qui produit plus de produits finaux quand on augmente la quantité de matière première.

Pourtant, il n'en est rien. Cette série de désaturations et d'élongations qui aboutit au produit « phare », le DHA, est extrêmement régulée. À cet âge de la vie, l'objectif absolu est d'éviter toute augmentation de l'EPA (acide eicosapentaénoïque, C20:5 *n*-3) au-dessus du « presque zéro ». En biologie humaine, à condition d'éviter au

maximum l'apport exogène d'EPA, cette étape est immédiatement franchie. Un nouveau paradigme se dessine : l'acide alpha-linolénique (oméga-3 végétal) et son dérivé le DPA (C20:5 *n*-3) endogène, réserve potentielle et source du DHA de régulation très différente, constitue un ensemble très régulé d'importance majeure.

Seconde polémique : les teneurs en acide linoléique (oméga-6) et en acide alpha-linolénique (oméga-3) du sang circulant au niveau du cordon ombilical à la naissance se révèlent plus faibles que celles retrouvées chez la mère à la naissance, alors que les teneurs en acide arachidonique (un oméga-6 dérivé de l'acide linoléique), en DPA et en DHA (deux oméga-3 dérivés de l'acide alpha-linolénique) sont plus élevées.

Cela conduisit à d'importantes controverses : certains y voyaient la preuve de la non-essentialité des acides linoléique et alpha-linolénique chez le nourrisson (puisque'il y en a moins dans le cordon que dans le sang de la mère), puis les rôles exclusifs des dérivés de l'acide arachidonique et du DHA.

La vérité, démontrée lentement depuis, s'avère à la fois plus simple et complexe : l'organisme humain a la possibilité de modifier, d'allonger les acides gras « parents » (à savoir les acides linoléique et alpha-linolénique) en dérivés supérieurs selon des mécanismes rigoureusement contrôlés et en adéquation stricte avec ses besoins. Or, ces acides gras polyinsaturés, allongés et modifiés, se révèlent nettement plus oxydables : véritables bombes à retardement, ils doivent être encadrés, neutralisés, protégés et dirigés uniquement vers la destination utile. Cette régulation est strictement coordonnée avec le métabolisme des « acides gras parents ». Il y a toujours continuité, et non rupture et indépendance, entre les acides gras parents et les dérivés supérieurs. Nous sommes en présence d'un système extrêmement régulé, et cette régulation persistera tout au long de la vie.

La démonstration de l'efficacité de ce système a été apportée par des études de développement au cours de la grossesse et de l'allaitement chez des végétariens (aucune consommation de viande) et des

végétaliens (aucune consommation de viande ni de produits animaux comme les œufs, le lait, etc.). Elles ont souligné que seuls les acides gras indispensables doivent être obligatoirement présents dans l'alimentation.

Ainsi, seuls les acides gras indispensables, à savoir l'acide linoléique et l'acide alpha-linolénique, d'origine végétale, doivent être obligatoirement présents dans l'alimentation.

Il reste de nombreuses inconnues dans la régulation endocrinométabolique de la grossesse, mais les quelques lois générales qui ont émergé sont d'une importance capitale. Elles définissent les possibilités extrêmes des régulations que le duo formé par la mère et son bébé peut mettre en jeu. La possibilité de ces régulations extrêmes reste enfouie quelque part, parfois réactivable dans certaines situations limites chez l'Homme : phénomène de « *catch-up* » (ou croissance compensatrice endogène, qui fait suite à une période de restriction alimentaire), défaillances pulmonaires aiguës ou chroniques (une gangue de calcaire liée à une péricardite tuberculeuse empêche le cœur de grandir, l'organisme fonctionne alors en régime minimum ; la seule suppression des plaques suffit à un rattrapage du retard cumulé).

Encore insuffisamment explorée, cette zone d'hyperanabolisme que représente la grossesse est le plus bel exemple des possibles extrêmes que recèle la physiologie humaine. Tout amalgame à partir d'études menées chez l'animal sera source d'erreurs considérables. Il faut revenir à une observation longue et approfondie des rares données progressivement à notre portée, irréfutables, et aux conséquences ouvrant le champ des possibles en physiologie humaine.

LE DÉVELOPPEMENT DU JEUNE ENFANT

À la naissance, un nouveau-né mesure de l'ordre de 50 centimètres, pèse entre 3 et 3,5 kilos. Le poids de son cerveau équivaut au quart du poids d'un cerveau d'adulte, soit 350 grammes.

La prochaine étape de son développement va durer six ans. Six années au terme desquelles l'enfant mesurera de l'ordre de 1,14 mètre, pèsera environ 20 kilos, mais surtout dont le cerveau représentera 9/10 du poids d'un cerveau d'adulte, soit 1 230 grammes. En réalité, la croissance du cerveau sera achevée à 6 ans. Par la suite, le gain de poids proviendra essentiellement de l'enrichissement infini en connexions et synapses (zone de contact fonctionnelle qui s'établit entre deux neurones). Une étape intermédiaire majeure est à noter : à 3 ans, la masse du cerveau représente déjà les trois quarts de celle d'un cerveau d'adulte. Comment se déroule cette extraordinaire évolution ?

Le lait maternel, « la » référence

Par chance, et c'est une situation unique en nutrition humaine, nous disposons d'un modèle de comparaison, écrasant toutes les études chez l'animal et ses dangereux amalgames : la croissance et l'évolution de l'enfant sous allaitement maternel, jusqu'à 2 ans dans certaines civilisations. Certes, l'allaitement maternel peut être presque parfaitement remplacé par des produits dérivés du lait de vache et additionnés d'acides gras essentiels ou indispensables d'origine végétale. Pour autant, le modèle directeur reste et demeure impérativement le lait maternel. Le lait maternel s'impose comme « la » référence et le combat doit être permanent pour éviter les dérives provenant d'une conception influencée soit par les modes, souvent très variables, de l'alimentation des adultes (le régime végétalien, le bio, etc.), soit par l'étude de l'évolution d'animaux de laboratoire, totalement différents quant à la place relative occupée par le rapport entre le poids du cerveau et le poids du corps.

À la naissance, la consommation spontanée du nourrisson allaité au sein représente 125 calories par kilo (contre 30 kcal/kg chez l'adulte), dont 40 % proviennent des lipides, 50 % des glucides (essentiellement le lactose du lait, absence de fructose) et 10 % maximum des protéines (plutôt 7 à 8 %). Cet apport

lipidique s'avère considérablement plus élevé que ce qui fut longtemps considéré comme l'apport physiologique chez l'adulte, à savoir un apport de 1 gramme de lipides par kilo (et donc de 70 grammes de lipides par jour pour un adulte de 70 kilos) : le lait maternel apporte 5,55 grammes de lipides pour 1 kilo chez le nourrisson, soit bien plus que le fameux 1 gramme pour 1 kilo chez l'adulte. Et pourtant, il faut bien admettre que le nourrisson fait partie de la race humaine et que nous sommes face à une continuité de la naissance à l'âge adulte, puis aux abords du grand âge...

L'étude du lait maternel nous a également appris la très grande intrication dans le monde animal des apports lipidiques et protéiques. Toute lipogenèse *de novo* (création de lipides) à partir des protéines doit être limitée, dans la mesure du possible, en biologie humaine. Réservée aux situations extrêmes, elle n'est pas souhaitable en situation normale.

Les protéines du lait maternel, en coordination avec les lipides, représentent ainsi un remarquable exemple de gestion efficace. Moins de 10 % de l'apport calorique total est apporté sous forme de protéines, pourtant nécessaires au moment de la croissance la plus intense ! La croissance s'effectue avec très peu de protéines et beaucoup de lipides.

Évolution de la composition du cerveau

En un demi-siècle, lentement, des connaissances ont été acquises sur la composition du cerveau à des âges clés, par exemple *via* le cumul d'autopsies faisant suite à des accidents. Ainsi, à l'âge clé de 140 semaines après la naissance, soit 2,5 ans, le poids du cerveau correspond, nous l'avons vu, à trois quarts du poids d'un cerveau adulte. Sa composition est rappelée en encadré.

Bilan de la composition du cerveau par ordre d'importance quantitative

	µmol/cerveau frontal
Acide oléique (18:1 <i>n</i> -9)	25 000
Acide arachidonique (20:4 <i>n</i> -6)	12 000
DHA (docosahexaénoïque) (22:6 <i>n</i> -3)	10 000
Acide adrénique (22:4 <i>n</i> -3)	8 500
Acide nervonique (24:1 <i>n</i> -9)	5 000
DPA (docosapentaénoïque) (C22:5 <i>n</i> -3)	> 100
EPA (eicosapentaénoïque) (C20:5 <i>n</i> -3)	Proche de 0

Il est important de retenir les proportions relatives plutôt que les chiffres précis. Ces données permettent de constater le délire que constitue la supplémentation de l'alimentation du nourrisson en huiles de poisson (dans lesquelles, en général, le ratio EPA/DHA est supérieur ou égal à 1), alors que l'organisme du nourrisson fait tout pour réduire le taux d'EPA à 0. En revanche, une petite quantité de DPA est conservée. Seul le DHA pur, ou très dominant, devrait pouvoir être ajouté dans le cas exceptionnel où il serait nécessaire, par exemple dans le cas d'une grande prématurité (et cela à des doses inférieures à 20 mg/jour).

À la naissance, le corps de l'enfant contient 1 gramme de DHA, correspondant à la somme de toutes les réserves de constitution. L'énorme croissance du cerveau de l'enfant de sa naissance à ses 1 an requiert 6 grammes de DHA, soit 16,5 milligrammes par jour. Face à ces chiffres, on ne peut qu'être étonné des suppléments recommandés chez l'adulte pour le seul « entretien » de son cerveau (pas de croissance chez l'adulte) : de 500 milligrammes à 6 grammes, voire 10 grammes par jour... soit 30 à 600 fois plus que les besoins d'un nourrisson dont le cerveau est, quant à lui, en pleine croissance ! Sans parler du fait qu'il s'agit en général d'un mélange d'EPA et de DHA...

Formulation des laits maternisés

Jusque dans les années 1960–1970, exception faite du lait maternel, les laits pour nourrissons étaient constitués le plus souvent de laits demi-écrémés sucrés, riches en protéines et en glucides, plutôt pauvres en lipides, semi-carencés en acides linoléique et linoléique. Pour des raisons éthiques évidentes, l'étude de tels laits chez le nourrisson serait interdite de nos jours. Mais entre 1960 et 1970, c'était l'alimentation habituelle des nourrissons nourris avec des laits industriels, dits de substitution. Il devenait indispensable de comparer le lait maternel avec des laits de substitution, sur le plan des lipides, grâce à des techniques nouvellement apparues (mises au point par Ackman en 1963) de chromatographie en phase gazeuse, qui permettent de séparer les molécules d'un mélange et donc d'en identifier la composition.

■ **Du seuil critique de Holman au rapport acide eicosatriénoïque/ acide arachidonique**

Préalablement, des études avaient été menées par les scientifiques Hansen et Holman, en 1963, auprès de 428 nourrissons, avec des résultats moyens. Seuls 30 nourrissons, en 1964, avaient été étudiés sur le plan biochimique, avec des techniques peu performantes, montrant :

- une chute du taux sérique de deux acides gras à C18 ou C20 atomes de carbone, en l'occurrence les acides gras diénoïque (deux doubles liaisons) et tétraénoïque (quatre doubles liaisons).
- une élévation du taux sérique des acides gras triénoïques (20 atomes de carbone, trois doubles liaisons), caractéristiques du syndrome de carence en acides gras essentiels.

Un seuil critique, dit de Holman, fut alors défini : il correspond à un rapport acides gras triènes/acides gras tétraènes (acides gras à trois doubles liaisons dont le taux s'est élevé durant l'expérience/acides gras à quatre doubles liaisons dont le taux s'est effondré) supérieur à 0,4 à 15 jours, puis atteignant 0,8 à 90 jours.

L'utilisation de chromatographies en phase gazeuse permit alors à un groupe de pédiatres français dont je faisais partie (A. Rossier,

F. Alizon, P. Verger et F. Mendy) de compléter et valider, sur le plan scientifique, le syndrome de la carence en acide linoléique : le rapport acides gras triènes/acides gras tétraènes devint le rapport C20:3 n-9/C20:4 n-6 (acide eicosatriénoïque/acide arachidonique). L'étude porta au total sur 102 prématurés et nourrissons, répartis sur 123 périodes, et sur l'analyse de 205 chromatogrammes.

À 15 jours de vie, le rapport (C20:3 n-9)/(C20:4 n-6) était de 0,1 (et non de 0,4 comme établi par Hansen et Holman) ; très rapidement, il chuta à des valeurs inférieures à 0,04, puis à des taux encore plus bas au bout du 115^e jour de l'étude, avec les laits maternisés comme avec le lait maternel.

L'ensemble fut rapporté, après plusieurs articles intermédiaires dans la presse médicale ou scientifique, au sein d'une publication dans *Archives des sciences physiologiques*, en 1970, sous le titre : « *Variations du rapport C20:3 n-9/C20:4 n-6 dans le sérum de nourrissons suivant l'âge et le régime* »¹³². Ce travail fut considéré pendant plusieurs années comme l'article de référence. D'où la surprise de voir réapparaître récemment, sous la signature d'« officiels de la nutrition », le vieux rapport d'Holman. Pourquoi déterrer ce rapport obsolète, réévalué depuis ? Il semblerait que l'objectif poursuivi par les auteurs, pour des raisons de mode, consistait à revoir à la baisse les besoins en acide linoléique, et ce, au regard de résultats obtenus à partir d'études menées chez l'animal.

■ Besoins en acide linoléique (oméga-6)

Les besoins en acide linoléique, sur le plan biochimique et physiologique, ont été largement explorés chez l'Homme, et ce, à divers âges de la vie :

- des apports en acide linoléique compris entre 0,5 et 1 % de l'énergie totale suffisent à faire disparaître le syndrome de carence cutanée ;

132. Mendy F., Hirtz J., Berret R., Rio B., Serville F., Verger P. (1970) Variation of the ratio of oleic triene--arachidonic acid or C20: 3 omega 9--C20: 4 omega 6--in serum of infants according to age and diet. *Arch. Sci. Physiol.* (Paris), 24 (3), 279-296.

- à 1 % de l'énergie totale, le gaspillage énergétique disparaît en atmosphère normale (humidité contrôlée) et thermogenèse réduite (adaptation comportementale), des conditions toutes deux réalisées par les couveuses dans lesquelles sont placés les prématurés ;
- à 1,5 % de l'énergie totale, le rapport C20:3 *n*-9/C20:4 *n*-6, commence à baisser ; il atteindra son point le plus bas mesuré au niveau des phospholipides vers 3,5 % de l'énergie totale si les conditions de transformation en dérivés supérieurs de l'acide linoléique (oméga-6 ou *n*-6) ou de l'acide oléique (oméga-9 ou *n*-9) sont remplies ;
- à partir de 5 % de l'énergie totale chez le nourrisson, le taux d'acide arachidonique (C20:4 *n*-6) stagne et peut même baisser, le plus souvent au niveau des phospholipides, progressivement.

À partir de 5 % de l'énergie totale sous forme d'acide linoléique, jusqu'à 10 % voire davantage, nous rentrons dans la zone d'utilisation pharmacologique de l'acide linoléique. De tels niveaux ont ainsi été recommandés pendant 50 ans, sans jamais disposer de véritables preuves scientifiques, comme traitement préventif de l'athérosclérose, des accidents ischémiques cardiovasculaires et des hypercholestérolémies. La découverte des inhibiteurs de la synthèse du cholestérol, les statines, réellement efficaces, a lentement érodé cette recommandation.

■ Besoins en acide alpha-linolénique (oméga-3)

L'acide alpha-linolénique a été partiellement évoqué dans les années 1970 : la matière grasse lactée, base des laits de substitution, supplémentés en acide linoléique ou non, apportait en effet des traces non négligeables d'acide alpha-linolénique, représentant de l'ordre de 0,22 % de l'énergie totale. Pour autant, des auteurs américains, et notamment S. Carson, avaient retrouvé, chez les nourrissons recevant des laits de substitution, des concentrations plus faibles en DHA au niveau du plasma sanguin et des membranes érythrocytaires, qui semblaient liées à des perturbations du développement psychomoteur ou des fonctions visuelles très fines, comparativement aux enfants allaités au lait maternel. Or, les laits de substitution américains utilisés

se caractérisaient par le fait d'être totalement dépourvus de matières grasses lactiques et, dans le meilleur des cas, d'être pauvres en acide alpha-linolénique en sn-2 (car fabriqués avec de l'huile de soja à biodisponibilité faible). Plus que de réelles perturbations, on observait d'ailleurs essentiellement de légers retards de développement compensés au fil du temps. Une synthèse insuffisante d'acides gras à chaîne très longue (supérieure à 20 atomes de carbone) avait alors été évoquée.

Pourtant, ce n'est qu'à partir des années 1990 que l'étude de l'acide alpha-linolénique fut sérieusement entreprise dans le cadre d'un projet menée sur trois centres hospitaliers (Bordeaux, Caen et Montpellier) par A. Crastes de Paulet, B. Descomps, C. Billeaud, D. Bouglé, P. Sarda et F. Mendy. L'idée de ces médecins : évaluer si l'enrichissement des formules infantiles enrichies en acide alpha-linolénique (1,95 % des matières grasses totales au lieu de 0,55 %) pouvait améliorer les taux de DHA plasmatiques et érythrocytaires.

Dans cette étude portant sur 88 prématurés de poids moyen à la naissance de 1 621 grammes, 31 prématurés recevaient le lait étudié, enrichi en acide alpha-linolénique (oméga-3) ; 32 prématurés recevaient une formule infantile alors commercialisée, pauvre en acide alpha-linolénique ; et un groupe contrôle de 25 enfants étaient allaités par leur mère.

Dans les trois laits, la teneur en lipides (essentiellement des matières grasses lactiques) était identique, de même que l'apport en acide linoléique (4,9 % de l'énergie totale). L'acide alpha-linolénique (ALA), dans le lait enrichi étudié, était fourni par de l'huile de colza (biodisponibilité : 66 % *versus* 27 % dans le soja). Ce choix du colza induisait aussi une supplémentation non négligeable en acide oléique (+2 %) du lait enrichi comparativement à la formule commercialisée, sachant que cet acide gras représente 18 % de l'énergie totale du lait maternel et seulement 10 % dans les laits de substitution.

Le rapport acide linoléique/acide alpha-linolénique (oméga-6/oméga-3), corrigé en termes de biodisponibilité, était de 6/1 dans le

lait enrichi en acide alpha-linolénique (oméga-3) et de 22/1 dans la formule non enrichie.

Les acides gras furent analysés au niveau des triglycérides, des esters de cholestérol, des phospholipides plasmatiques et des phosphatidyléthanolamines érythrocytaires.

Cette publication fut présentée dans sa forme originelle à l'Académie de médecine^{133, 134}. Puis, plus de cinq publications internationales en exposeront les résultats dans la presse scientifique internationale jusqu'en 2000¹³⁴. En effet, les résultats, après 2 à 5 semaines d'alimentation enrichie, s'avéraient remarquables.

L'alimentation avec du lait enrichi en acide alpha-linolénique induit une augmentation significative ($p < 0,000 1$) du DHA au niveau des phospholipides plasmatiques (2,20 % *versus* 1,54 % dans les laits commerciaux, après 15 jours) et des membranes des globules rouges (3,14 % *versus* 2,41 %). Au niveau de ces mêmes membranes des globules rouges, bien que l'on observe des taux supérieurs chez les enfants nourris au sein (4,08 % contre 3,14 % pour le lait enrichi en acide alpha-linolénique), les valeurs de DHA relevées avec le lait enrichi demeurent dans la zone de normalité du DHA des nourrissons alimentés au lait maternel, malgré le poids de naissance de ces prématurés (1 621 grammes).

Concernant l'acide arachidonique (C20:4 *n*-6), un oméga-6 dérivé de l'acide linoléique, on note une très faible diminution des concentrations (6,88 % *versus* 7,53 % à 15 jours) au niveau des phospholipides plasmatiques et des taux parfaitement normaux au niveau des phosphatidyléthanolamines des globules rouges (15,78 % *versus*

133. Crastes de Paulet A., Babin F., Billeaud C., Bouglé D., Sarda P., Mendy F. (1994) Biological effects on premature neonates of a milk formula enriched with alpha-linolenic acid: A multicenter study. *Bull. Acad. Natl. Med.*, 178 (2), 267–273 ; discussion : 273–278.

134. Babin F., Sarda P., Bouglé D., Billeaud C., Mazette S., Combe N., Nouvelot A., Descomps B., Entressangles B., Crastes de Paulet A., Mendy F. (1999) Longitudinal multicentric study of plasma and red blood cell fatty acids and lipids in preterm newborns fed human milk. *Biol. Neonate*, 75 (5), 285–293.

14,86 % dans le lait maternel, soit une différence non significative). La forte augmentation des oméga-3 de la ration ne pénalise donc pas la famille oméga-6, alors que l'on aurait pu redouter une concurrence des deux familles liée aux désaturases et élongases communes.

Enfin, les concentrations en acide adrénique (C22:4 *n*-6) s'avèrent stables chez les enfants alimentés par ces trois types de lait, prouvant que l'on se situe bien dans une zone de régulation (l'acide adrénique fonctionnant comme une « soupape de sécurité » en cas d'excès d'apports).

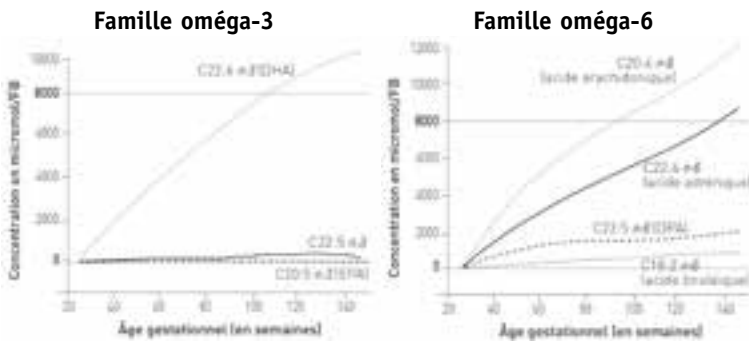
Parallèlement à cette étude fut réalisée, pour la première fois, une étude sur la filière oléique (18:1 *n*-9, oméga-9) et nervonique (24:1 *n*-9, oméga-9) qui donna lieu à une publication dans *Lipids*, en 1993¹³⁵. À partir de la composition des sphingomyélines des globules rouges (ou érythrocytes) fut établi un indice de la maturation de la myéline, chez 28 prématurés de 31,5 semaines d'âge gestationnel. Onze de ces prématurés étaient nourris au lait maternel, 9 reçurent une formule infantile du commerce et 8 une formule enrichie en acide alpha-linolénique. Les résultats montrent que quel que soit le régime, l'évolution après 5 semaines est pratiquement identique : l'acide alpha-linolénique n'interfère pas dans l'élongation de l'acide oléique et la synthèse de l'acide nervonique dans cette étude. L'acide nervonique augmente doucement chez les prématurés, enclenchant le début d'une hausse observée chez les enfants nés à terme : le taux d'acide nervonique augmente progressivement chez les prématurés observés, de 9,9 à 12,8 % à 37 semaines d'âge postconceptionnel. On sait qu'il progressera par la suite pour atteindre 25,4 % à l'âge de 5 ans. Dans le cas de l'éclampsie, un accident hypertensif aigu spécifique de la grossesse, ce taux peut être très bas à la naissance, autour de 1 %.

Ainsi, au terme de 40 ans de recherche, le métabolisme des acides gras insaturés a été parfaitement exploré, lentement, de 22 semaines

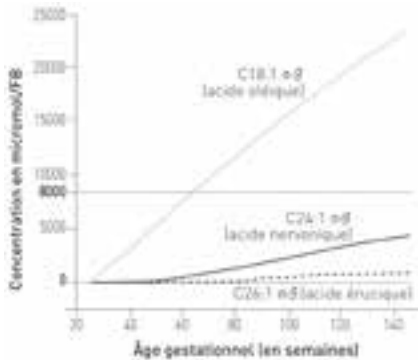
135. Babin F, Sarda P, Limasset B, Descomps B, Rieu D, Mendy F, Crastes de Paulet A. (1993) Nervonic acid in red blood cell sphingomyelin in premature infants: An index of myelin maturation? *Lipids*, 28 (7), 627–630.

de gestation à 5 ans de vie. Pourtant, les connaissances issues de ces études n'ont, jusqu'ici, que peu été intégrées dans la réflexion de la biochimie des lipides chez l'adulte, en particulier cette extraordinaire interconnexion, de cette interdépendance, entre les diverses familles d'acide gras. Et ce, même s'il semble qu'elles pourraient être très utiles en tant que modèle d'évolution, rapide et adaptatif.

Évolution des teneurs en acides gras du cerveau avec l'âge gestationnel



Famille oméga-9



Des besoins énergétiques propres à chaque enfant

À 2,5–3 ans, le cerveau pèse déjà l'équivalent des trois quarts de son poids à l'âge adulte. À sonné l'heure de l'explosion énergétique, l'âge de la mobilité presque sans limite. Très étudié par E. M. Widdowson (1962¹³⁶), B. S. Burke (1959¹³⁷) et D. W. Sargent (1961), ce sujet fut ensuite quelque peu négligé, jusqu'au travail publié par T. Voortman en 2015¹³⁸.

En réalité, les études remarquables des années 1960 avaient parfaitement mis en évidence l'extraordinaire variation des besoins énergétiques d'un individu à l'autre, et ce, malgré le taux de consommation de fait spontanée de l'ordre de 1 770 calories dans cette tranche d'âge, pourtant encore très élevé (Institut national d'hygiène, 1960). L'étude de Harvard, menée par Bertha S. Burke en 1959, avait montré que la première déviation standard (ou écart-type) était, dans cette tranche d'âge, de 14 % : ainsi, seuls quelque 65 % des enfants de 3 à 6 ans mangent la ration calorique moyenne de leur âge \pm 14 %, alors que les 45 % restants mangent des rations caloriques qui s'éloignent de plus de 14 % (en plus ou en moins) de la ration moyenne observée. Comme souligné auparavant par le D^r Elsie M. Widdowson, « *dans chaque tranche d'âge, sur 20 garçons, il y a sans exception au moins un enfant qui mangeait au moins deux fois la quantité de calories qu'absorbait un autre de ces enfants* ».

Chez les filles, les différences s'avèrent encore plus spectaculaires : la valeur de la deuxième déviation standard à 16–17 ans au-dessous de la moyenne est inférieure à la valeur de la première déviation standard au-dessus de la moyenne à 3 ans. Ainsi une fillette de 3 ans

136. Widdowson E. M., Kennedy G. C. (1962) Rate of growth, mature weight and life-span. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 156, 96–108.

137. Burke B. S., Reed R. B., Van Den Berg A. S., Stuart H. C. (1959) Caloric and protein intakes of children between 1 and 18 years of age. *Pediatrics*, 24, 922–940.

138. Voortman T., Kieft-de Jong J. C., Geelen A., Villamor E., Moll H. A., de Jongste J. C., Raat H., Hofman A., Jaddoe V. W., Franco O. H., van den Hooven E. H. (2015) The development of a diet quality score for preschool children and its validation and determinants in the Generation R Study. *J. Nutr.*, 14 5(2), 306–314.

d'apparence normale peut manger plus qu'une jeune fille de 16–17 ans, également d'apparence normale !

Il n'est pas certain que les travaux plus récents de ces dix dernières années puissent, en dehors de l'établissement de « normes centrales » ou de « moyennes » sur des séries de plus de 3 000 enfants, résoudre ce problème des variations individuelles, temporaires ou permanentes, qui reste un étonnant problème de régulation.

Finalement, ce sont les courbes de corpulence (poids/taille², où le poids P est exprimé en kilo et la taille T en mètre), calculées selon l'indice de Quetelet (du nom d'Adolphe Quetelet, scientifique belge père de cet indice) et établies par l'Inserm, qui permettent, au fil des mois, de suivre au mieux cette étonnante évolution.

Ainsi cet indice, également présenté comme indice l'adiposité, permet de définir une évolution en trois temps :

- entre 0 et 1 an : l'IMC augmente jusqu'à atteindre un maximum après un délai variable d'un enfant à l'autre : pour le 50^e percentile, l'IMC grimpe de 0 à 9 mois ; pour le 90^e percentile de 0 à 1 an. À 1 an, l'IMC moyen est de 17,5 kg/m² ;
- de 1 à 6 ans : l'IMC diminue pour atteindre son point le plus bas à 6 ans, avec une valeur moyenne de 15,6 kg/m². Cette diminution, corrélée à l'explosion motrice de cette tranche d'âge, est plus constatée que réellement comprise sur le plan de sa régulation ;
- à 6 ans et plus : l'IMC va remonter de nouveau pour atteindre la valeur de 21 à l'âge de 20 ans et, par la suite, progressivement grimper jusqu'à un maximum de 25,8 à 65 ans, avant d'entamer un déclin progressif pour atteindre 23,5 à 85 ans (90^e percentile = 28 kg/m² à 85 ans).

La phase de mobilité maximum entre 2,5 et 6 ans s'avère donc incroyablement régulée, même si l'on ne connaît pas bien les mécanismes de cette régulation. L'observation de l'enfant, en tant qu'être unique, et non comme élément d'une cohorte statistique, est donc indispensable.

Du danger des régimes et des modes

À chaque époque sa mode... et son ennemi public : après les régimes « pauvres en lipides » est venu le temps des régimes « pauvres en glucides ». Il est difficile de faire comprendre le danger des diététiques alternatives, tant le marketing scientifique mené autour de l'étude des sept pays (Seven Countries Study, conçue par le physiologiste américain Ancel Keys), parangon de ces premières études épidémiologiques, a été puissant. L'introduction d'onces de vérité, malheureusement complexes, s'avère très difficile dans un marketing forcément réducteur.

Devant la nécessité, enfin aveuglante, d'évoluer, la formulation de transition la plus subtile fut ce message : « *Choose a diet that is low in saturated fat and cholesterol and moderate in total fat* » (« Choisir un régime qui est faible en graisses saturées et en cholestérol, et modéré en matières grasses totales »), issu des recommandations nutritionnelles et de santé à destination des Américains, publiées en 2000, comme le commente L. B. Dixon dans un article paru en 2001¹³⁹. C'est ainsi que la puissance du marketing finit par influencer l'alimentation de l'enfant de 3 à 6 ans, au mépris de toutes les connaissances scientifiques accumulées.

Mais pour un pédiatre américain, Ronald Krause, un chemin inverse restait possible. En s'inspirant de l'alimentation spontanée du nourrisson et de l'enfant, il était peut-être intéressant de proposer une voie alternative : « *Le danger des régimes riches en glucides (hydrates de carbone), pauvres en lipides.* » Sur le plan métabolique, ces régimes sont la meilleure source d'acides palmitique et oléique endogènes, entraînant une hausse du taux de sécrétion des VLDL, du rapport cholestérol total/cholestérol HDL (« mauvais/bon ») ou du rapport entre le cholestérol total (cholestérol VLDL + cholestérol IDL + cholestérol LDL) et le

139. Dixon L. B., Ernst N. D. (2001) Choose a diet that is low in saturated fat and cholesterol and moderate in total fat: Subtle changes to a familiar message. *J. Nutr.*, 131 (2S-1), 510S-526S.

cholestérol HDL (voir notre leçon dédiée au cholestérol). En réalité, c'est toute une lipogenèse *de novo* anormale qui est enclenchée.

Mais le danger de tels régimes ne s'arrête pas là : on observe également l'augmentation des « *small* » LDL (les LDL les plus athérogènes). La variation de taille des particules LDL a permis de mettre en évidence l'existence de deux phénotypes au sein de la population :

- un phénotype B, associé aux particules LDL plus denses, petites et oxydables (« *small* » LDL), des taux de triglycérides élevés et une consommation élevée de lipides, est amélioré par un régime pauvre en graisses saturées ;
- un phénotype A, où les particules LDL sont moins oxydables, les triglycérides bas et le HDL (« bon cholestérol ») élevé.

Les sujets qui expriment le phénotype B avec une consommation élevée de lipides sont favorisés par un régime pauvre en graisses saturées et en cholestérol.

En revanche, les sujets qui expriment le phénotype A ne montrent pas, **avec un régime abaissé en matières grasses**, de diminution de l'Apo B mais une augmentation des « *small* » LDL, une diminution des HDL2b les plus protectrices et affichent un risque cardiovasculaire pratiquement doublé. Cela s'avère particulièrement vrai pour une sous-fraction du phénotype A, particulièrement sensible aux teneurs en glucides du régime, qui se transforme en phénotype B en passant d'un régime à teneur lipidique élevée à un régime à teneur lipidique faible et à teneur glucidique élevée.

Les conséquences de la dérive vers des régimes à teneur lipidique faible et à teneur glucidique élevée sont impressionnantes :

- à l'âge pédiatrique, pour le moment, le phénotype B, exposé et qui tirerait bénéfice d'un régime pauvre en graisses saturées et cholestérol, concerne 5 à 10 % des sujets ;
- à l'âge adulte, le régime « pauvre en lipides, riche en glucides » serait à lui seul responsable de 36 % de phénotypes B supplémentaires (les anciens phénotypes A soumis à un régime pauvre en lipides et riche en glucides).

Deux conclusions s'imposent :

- la nutrition de l'enfant de 0 à 2 puis 6 ans doit être dominée à la fois par des données traditionnelles, empiriques et d'observation, par les apports de plus en plus riches de la biochimie et de la physiologie humaine, et non par le marketing des produits pour adultes ;
- plutôt que de vouloir, sans cesse, tenter d'imposer les modèles de consommation de l'adulte, entre autres pour créer très tôt des habitudes de consommation, il semble que le chemin inverse serait plus rentable, pour au moins 36 % de la population.

À ce stade, une question fondamentale se pose : pour améliorer les 10 % de la population à risque (phénotype B), doit-on, sur le plan national, suggérer un régime qui s'avère dangereux pour 36 % de la population (la sous-fraction de phénotypes A qui va basculer en phénotype B du fait d'un régime pauvre en lipides et riche en glucides) ?

» À retenir

Durant les quatre derniers mois de vie utérine, le bébé grossit de 2,5 kg et grandit de 40 cm, ce qui nécessite une énorme quantité d'énergie.

Les lipides, et notamment un acide gras particulier (l'acide palmitique), fournissent la majeure partie de cette énergie.

L'acide palmitique (C16:0) représente le carrefour, la plate-forme énergétique du « bébé » in utero.

Cette étonnante plate-forme énergétique est coréglée avec son dérivé, l'acide palmitoléique (C16:1 ω7).

Entre 0 et 2 ans, le lait maternel est l'aliment de référence. Dans les premiers jours, le nourrisson a besoin de près de 5 grammes de lipides par kilo de poids corporel. Vingt ans plus tard, à l'âge adulte, ce besoin est de l'ordre de 1 à 1,25 gramme de lipides par kilo et par jour.

À la naissance, le cerveau pèse 25 % du poids d'un cerveau adulte ; à 6 mois, 50 % ; à 2,5 ans, 75 %.

Les seuls acides gras indispensables sont les acides linoléique (oméga-6) et alpha-linolénique (oméga-3). Ce n'est que dans les années 1990 que l'on montra que les laits infantiles destinés aux prématurés devraient être davantage enrichis en acide alpha-linolénique.

Les besoins énergétiques entre 2 et 6 ans sont importants. Les moyennes ne doivent pas faire oublier l'énorme variabilité interindividuelle, sous-tendue par des mécanismes de régulation encore mal connus.

Plaquer sur des enfants des messages diététiques dictés par des effets de mode (moins de graisses, plus de glucides, etc.) s'avère dangereux et peut faire basculer certains individus normaux dans des situations pathologiques.

9

Gourous et boîte noire : 50 ans de dérive médiatique

- › *Une corrélation signifie-t-elle un lien de cause à effet ?*
- › *Qui était Ancel Keys : un génie ou un homme dans l'erreur ?*
- › *Les graisses animales sont-elles mauvaises pour la santé ?*
- › *Que penser des graisses animales ?*
- › *Existe-t-il une corrélation entre l'apport lipidique et le cholestérol sanguin, lui-même corrélé à la mortalité coronarienne ?*
- › *La découverte des statines, un réel progrès ?*
- › *Les méta-analyses sont-elles le plus puissant des outils ?*

Selon le Littré, le gourou est un « maître spirituel, maître à penser ».

La boîte noire possède plusieurs définitions : « dispositif enregistrant les données d'un vol », et, dans un sens plus familier et plus proche de notre propos, « caisse secrète d'une association non avouée ». Dans les domaines biologique et pharmacologique, la boîte noire définit une zone non analysée sur le plan scientifique. Elle correspond à l'existence d'une

corrélation statistiquement significative dans le meilleur des cas, entre cette proposition et l'effet recherché, sans qu'il soit nécessaire de décrypter, démontrer scientifiquement, le mécanisme d'action, la causalité.

Or, pour le discours scientifique, l'existence d'une corrélation n'équivaut, en aucun cas, à l'existence d'une causalité. Certes, il existe des nuances entre une signification à 0,5 % avec 5 % d'erreurs possibles, ou à 0,0001 %, mais la certitude, l'élimination des biais possibles, ne peut provenir que de l'élucidation du mécanisme causal et sa reproduction. Faute de quoi, nous restons dans le domaine de la « boîte noire ».

Ne pas confondre corrélation et causalité

Prenons un exemple : si le taux de cancer du sein s'avérait plus élevé parmi les femmes conduisant des voitures rouges, il serait erroné d'en déduire que la couleur de la peinture est responsable des cancers du sein... C'est sans doute seulement le fait que les femmes qui conduisent ce genre de voiture aiment davantage le soleil, le risque, fument plus, etc. Ainsi, une corrélation (nombre de cancers du sein plus élevé chez les conductrices de voitures rouges) ne signifie pas un lien de causalité (la peinture rouge génère des cancers du sein).

Or, comme le disait déjà Julie de Lespinasse dans *Le Rêve de d'Alembert* de Diderot, « *En vérité, il faut être bien circonspect sur ce que l'on assure et sur ce que l'on dit.* » Pour franchir allègrement cette difficulté, rien ne vaut l'intervention d'un gourou. Ainsi, boîte noire et gourou sont-ils intimement liés.

MISE EN PLACE DE LA CROISADE CONTRE LES MATIÈRES GRASSES ANIMALES

Avec la publication d'un article dans la revue *Circulation*¹⁴⁰, Ancel Keys entamera la première grande croisade contre la matière grasse

140. Keys A., Taylor H. L., Blackburn H., Brozek J., Anderson J. T., Simonson E. (1963) Coronary heart disease among Minnesota business and professional men followed fifteen years. *Circulation*, 28, 381–395.

animale, en faveur de la matière grasse végétale, appuyé par les producteurs de maïs du Minnesota de la « *Corn Belt* » (la ceinture de production du maïs). Mais revenons quelques années en arrière pour mieux comprendre l'enchaînement de l'histoire.

Des recommandations pour tous

L'un des premiers travaux d'Ansel Keys, au cours d'une expédition dans les Andes (Chili), fut l'étude des effets comparés de la moyenne et de la haute altitude sur le rythme cardiaque et la pression sanguine pendant seulement 10 jours (« *The Physiology of Life at High Altitudes* »). Malgré la brièveté du laps de temps étudié, il va, sur la base des résultats obtenus, élaborer des « conseils d'hygiène » à destination des mineurs chiliens travaillant en haute altitude. L'orientation de sa vie future se dessine clairement devant lui.

À partir de ses études, l'homme de sciences se considérera légitime pour indiquer la conduite à tenir aux chargés des recommandations nutritionnelles, pour montrer au consommateur la supériorité de la régulation dirigée sur la régulation spontanée. Un vertige du pouvoir se dessine.

Il suffit selon lui d'établir les « normes », les « constantes du milieu intérieur », de les « valider » avec un appareil statistique, puis de les confronter aux résultats obtenus par le biais d'une expérimentation « en boîte noire » de quelques jours (comme les ridicules 10 jours consacrés à l'adaptation à l'altitude !).

Pourtant, dès 1934, le physiologiste britannique Sir Joseph Barcroft (1872–1947) contestait très violemment le diktat de la « fixité du milieu intérieur », énoncé vers 1850 par Claude Bernard (« *La fixité du milieu intérieur est la condition de la vie libre* »), qui lui semblait « *just a little grotesque* »¹⁴¹. Ce type de raisonnement restera étranger à Ansel Keys tout au long de sa carrière.

141. Barcroft H. (1934) *Features in the Architecture of Physiological Function*. Cambridge: Cambridge University Press.

Qui était Ancel Keys... avant de devenir le prince des gourous ?

Après un diplôme d'économie et sciences politiques, et une tentative pour devenir gestionnaire, Ancel Keys retourne à l'université de Berkeley et effectue à 25 ans un doctorat d'océanographie et de biologie. Une bourse lui offre l'opportunité de travailler en Europe. Il est accepté au laboratoire du scientifique danois August Krogh (1874–1949), professeur de zoophysologie à l'université de Copenhague, de 1916 à 1945. Ancel Keys va alors travailler sur des comparaisons entre les poissons d'eau de mer et d'eau douce (différences de régulation du métabolisme du sodium). Sa contribution personnelle est d'avoir utilisé, pour la première fois, une méthodologie statistique pour relier la taille au poids chez les poissons. En réalité, cette méthode avait été décrite par le Belge Auguste Quetelet dès 1880, reliant le poids à la taille au carré chez l'Homme, sous la forme d'un indice de masse corporelle (le fameux IMC), également appelé indice de Quetelet. Il permettait d'analyser l'influence de récoltes insuffisantes sur la croissance des enfants¹⁴². Longtemps méconnu, cet indice, très simple, sera utilisé à partir des années 1950 dans les études sur la croissance ou l'adiposité chez l'Homme (indice d'adiposité). C'est durant les années passées à Copenhague qu'Ancel Keys prend conscience des possibilités qu'ouvre l'analyse statistique des données biologiques, qui représentera l'axe principal de son mode de réflexion. Ces travaux vont lui permettre d'effectuer un doctorat en physiologie à Cambridge en 1936. Il rentre alors aux États-Unis pour occuper un poste au « Laboratoire de la fatigue », à Harvard. En 1937, Ancel Keys est invité à créer, organiser, au sein de l'université du Minnesota un « Laboratoire d'hygiène physiologique » qu'il dirigera jusqu'à sa retraite en 1972. C'est en ce lieu qu'il ouvrira le champ de la « biologie humaine quantitative », avec un intérêt particulier pour l'étude de l'adaptation aux contraintes environnementales.

142. Quetelet A. (1835) Sur l'homme et le développement de ses facultés, ou Essai de physique sociale. Deux volumes.

Les rations K

La guerre de 1939-1945 va offrir à Ancel Keys une chance exceptionnelle, après quelques expériences peu démonstratives.

Le 19 novembre 1944, 36 jeunes hommes en pleine santé, objecteurs de conscience, entrent dans une sorte de « camp de concentration expérimental » pour subir une étude de « privation humaine » au laboratoire d'Ancel Keys. Il s'agit d'un équivalent des études en aquarium des poissons d'eau de mer et d'eau douce de sa jeunesse. L'objectif de cette expérimentation est double :

- mieux comprendre les effets d'une semi-privation (1 800 kcal/jour) dans des conditions de travail définies (3 000 cal/jour) et d'activité physique durant 3 mois ;
- préciser les conditions optimales d'un traitement pertinent pour les civils et/ou les militaires ayant subi un type d'agression « analogue » en Europe.

Ancel Keys a pu ainsi observer chez ces « hommes en cage » les conséquences de ce traitement. Les résultats, publiés dans *The Biology of The Human Starvation* (1950), établiront, aux yeux de certains, sa réputation scientifique. Ils permirent à Ancel Keys d'offrir ses prestations de spécialiste d'hygiène physiologique aux services militaires intéressés, à des industriels, etc. C'est ainsi que la ration K (environ 800 g pour 3 200 kcal/jour), du nom de Keys, fut mise au point pour les troupes aéroportées et se répandit comme un modèle à toute l'armée américaine.

La fin de la guerre dut laisser à Ancel Keys un grand vide. Pourtant, il venait d'ouvrir la voie, à partir de mangeurs autorégulés, savourant la disparition de la faim, à des consommateurs inquiets dont le comportement et la régulation se devaient d'être dirigés, de préférence par des « clercs », des dogmes et « tabous » : il venait d'introduire le « techno-futurisme » en nutrition.

« *Mangez d'autres graisses* » : la naissance de la « *diet-heart idea* »

Fort opportunément, Ancel Keys se rendit compte que les riches hommes d'affaires du Minnesota présentaient davantage d'accidents cardiaques que leurs employés et, surtout, les Européens qui avaient survécu aux restrictions alimentaires. Cela aboutit à une publication dans *Lancet*, qui connut très vite une grande renommée : « *Prediction of serum-cholesterol responses of man to changes in fats in the diet* »¹⁴³. Il existait en physiologie humaine un courant, appelé « *Parcimony in Nutrition* », datant de 1909 (Sir J. Crichton-Brown), mais qui ne s'attaquait qu'aux protéines et aux apports glucidiques purement énergétiques. Jusqu'aux années 1940, la vie était facile dans le domaine des lipides. Les matières grasses étaient considérées comme une source d'énergie efficace et pleine d'agréments. La prescription « Mangez moins de graisse », « *Eat less fat* », n'était pas encore d'actualité.

Mais dans le Minnesota, l'industrie agroalimentaire est puissante et la prescription d'Ancel Keys « Mangez d'autres graisses » (sous-entendu des graisses nettement moins dangereuses) laissait entrevoir de tentants horizons. Tous les ingrédients de la mise en place d'un leitmotiv, qui devait se renouveler à l'identique pendant un demi-siècle, étaient réunis. Sur la scène médiatique, le diable est incarné par le cholestérol sanguin, les démons par la matière grasse animale (les acides gras saturés), les anges par la matière grasse végétale (les acides gras polyinsaturés). Et le précepte évangélique devait être suivi à la lettre, comme une parole biblique : « *Que votre parole soit oui, oui ; non, non ; ce qu'on y ajoute vient du malin !* » (Matthieu 5.33-37). La « *diet-heart idea* » vient de naître. Qu'importe s'il existe des huiles végétales contenant des acides gras saturés et si des matières grasses animales contiennent des acides gras polyinsaturés, le précepte évangélique ne souffre aucune discussion. Le projet était bâti en soi comme un merveilleux outil de communication.

143. Keys A. et al. (1957) Prediction of serum-cholesterol responses of man to changes in fats in the diet. *Lancet*, 273 (7003), 959-966.

La Seven Countries Study

Aujourd'hui, 55 ans plus tard, les traces qui en restent demeurent très importantes. En 1957, lorsque ce concept fut émis, il ne s'appuyait sur aucune preuve scientifique. Ancel Keys était alors âgé de 53 ans. À la fin des années 1960, au cours d'un congrès à Londres et d'une altercation demeurée célèbre, Sir G. Pickering, grand spécialiste du diabète qui pensait que le problème métabolique était plus complexe, somma Ancel Keys de donner une preuve de ces assertions. Aucune ne fut présentée. C'est seulement le 1^{er} septembre 1963, dans son article intitulé « *Coronary heart disease among Minnesota business and professional Men followed 15 years* » et publié dans *Circulation* (voir référence complète plus haut), qu'Ancel Keys livra, à défaut de preuves, des corrélations acceptables. Il s'agissait des résultats de la première étude prospective de la maladie coronarienne. Sur cette base, Ancel Keys put monter, avec ses élèves, la Seven Countries Study¹⁴⁴, une étude au retentissement considérable menée dans sept pays (Grèce, Italie, Yougoslavie, Finlande, Japon, Pays-Bas, États-Unis), qui s'acheva en 1980. Les livres, monographies et publications scientifiques sur le sujet furent très nombreux, dont l'ouvrage intitulé *Seven Countries – A multivariate analysis of death and coronary heart disease* (Sept pays – Une analyse multivariée de la mort et de la maladie coronarienne)¹⁴⁵.

Il faudra attendre plus de 20 ans pour que paraisse, enfin, une critique de cette étude, rédigée par l'épidémiologiste américain Frank B. Hu¹⁴⁶ : « *in the past too much has been made of ecologic associations between saturated fat and CHD derived from the Seven Countries Study.* » (« dans le passé, trop d'importance a été attribuée aux

144. Un site Internet lui est dédié : <http://sevencountriesstudy.com/>.

145. Keys A., Aravanis C., Blackburn H., Buzina R., Djordjević B. S., Dontas A. S., Fidanza F., Karvonen M. J., Kimura N., Menotti A., Mohacek I., Nedeljković S., Puudu V., Punsar S., Taylor H. L., Van Buchem F. S. P. (1980) *Seven Countries. A multivariate analysis of death and coronary heart disease*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 381 p. ISBN : 0-674-80237-3.

146. Hu F. B. (2004) Book Reviews « Prevention of Coronary Heart Disease ». Kromhout D. et al., eds. *Diet, Lifestyle and Risk Factors in the Seven Countries Studies*. Norwell, MA : Kluwer Academic Publishers, 2002. *Am. J. Clin. Nutr.*, 79, 168.

associations écologiques entre acides gras saturés et maladies coronariennes dérivées de l'étude des sept pays »).

Organismes en perpétuelle adaptation

En 1999, le Britannique J. C. Waterlow, du Département d'épidémiologie et de santé public de la London School of Hygiene & Tropical Medicine, publiait dans un article intitulé « *The nature and significance of nutritional adaptation* »¹⁴⁷, la synthèse de près d'un siècle de réflexions sur ce sujet, à partir du métabolisme des protéines. Trois formes d'adaptation doivent être distinguées : génétique, physiologique et comportementale. Dans le cadre de l'adaptation physiologique, la notion de temps doit intervenir (rappelons que les études d'A. Keys sur l'adaptation à l'altitude portaient sur une période de 10 jours seulement !). Il faut savoir séparer :

- la régulation à court terme dite homéostatique,
- de la régulation à long terme, très spécifique de l'espèce étudiée,
- de la régulation permettant l'adaptation de l'organisme au plus petit dénominateur commun, ou à la moins efficace des fonctions de l'organisme, à court terme ou définitivement (par exemple, toute diminution de l'efficacité du muscle cardiaque entraîne une diminution de l'oxygénation des tissus, d'où une diminution de l'efficacité d'un certain nombre de fonctions, un ralentissement de la croissance...). Cette adaptation est appelée homéorhésis.

Selon l'expression des physiciens (et notamment du physicien et chimiste belge, d'origine russe, Ilya Prigogine, lauréat du prix Nobel de chimie en 1977), ces adaptations peuvent introduire, surtout à long terme, un changement d'ordre, un nouveau système de régulations. C'est en physiologie fondamentale, puis en pédiatrie, que ces phénomènes ont été les mieux décrits, notamment le redémarrage de la croissance, après un stress majeur, selon une cinétique de « rattrapage » plus rapide que la cinétique de croissance habituelle : c'est le phénomène de « croissance compensatrice endogène » décrit par Schaeffer (1928), désigné également sous le terme de « *catch-up* » par Prader (1960).

147. Waterlow J. C. (1999) The nature and significance of nutritional adaptation. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 53, Suppl. 1, S2–S5.

L'exemple cité par Waterlow dans le domaine de la nutrition protéique est frappant : « une diminution de la perte azotée obligatoire de seulement 2 mg/jour ne sera pas significative sur le plan statistique sur une période de 1 mois, sur une période de 1 an elle représente une destruction de masse maigre de 1,4 kg environ, principalement au niveau des muscles ». Mais l'inverse est aussi vrai. À terme, l'individu sera-t-il « adapted » à une situation de pénurie (comme estimé par Waterlow ?) ou « depleted », c'est-à-dire fragilisé (comme décrit par Scrimshaw ?) ? Probablement les deux... La même situation se retrouve dans le domaine lipidique. Ainsi, pour évaluer un apport suffisant en acide linoléique, acide gras indispensable, chez le nourrisson, le meilleur critère est le rapport entre le C20:3 *n*-9 (reflet de la synthèse endogène totale) et l'acide arachidonique (dérivé de l'acide linoléique). Ce rapport varie de 0,1 à la naissance à 0,04 à 15 jours, à 0,01–0,02 à 115 jours, avec le lait maternel ou le lait de remplacement supplémenté en acide linoléique (Mendy, 1965–1970). Il peut atteindre dans le même temps la valeur de 1 avec un lait de remplacement pauvre en acide linoléique. Dans le cas d'une alimentation parentérale prolongée dépourvue de lipides, il peut finalement atteindre une valeur de 9 ou 10 peu de temps avant une issue fatale. Dans ces situations extrêmes, la synthèse de lipides endogènes (amenant au C20:3 *n*-9) explose, le taux d'acide arachidonique (provenant, dans cette seconde phase, davantage des réserves tissulaires que de la transformation de l'acide gras parent linoléique : le rapport acide arachidonique/acide linoléique est en effet supérieur à 1) diminue progressivement... et il peut être totalement nul dans le cas d'une alimentation glucidique parentérale du fait de l'hyperinsulinémie. Ainsi un flux de synthèse totalement endogène (C20:3 *n*-9) se combine avec une redistribution systémique (acide arachidonique) à partir de réserves tissulaires, d'importance moins grande sur le plan vital, pouvant être remplacée par une synthèse endogène d'acides gras (C20:3 *n*-9) structurellement proches, *via* un mécanisme de suppléance endogène. On est loin de la « fixité du milieu intérieur ». Ce mécanisme s'est retrouvé confirmé aux troisième et quatrième âges, avec la description de la lipogenèse *de novo* et sa pathologie¹⁴⁸.

148. Wu J. H., Lemaitre R. N., Imamura F., King I. B., Song X., Spiegelman D., Siscovick D. S., Mozaffarian D. (2011) Fatty acids in the *de novo* lipogenesis pathway and risk of coronary heart disease: The Cardiovascular Health Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 94 (2), 431–438.

LES ÉQUATIONS PRÉDICTIVES

La célébrité d'A. Keys commencera en 1957 avec cette équation dite prédictive, établissant une corrélation entre l'apport lipidique et le cholestérol sanguin, lui-même corrélé à la mortalité coronarienne. Cette corrélation est basée sur le rapport P/S (acides gras polyinsaturés/saturés) qui, au fil des années, variera de 1 à 2.

■ Première équation prédictive (1957) d'A. Keys *et al.*

En 1957, pour Ancel Keys, « à moins d'être un poulet ou un lapin », le cholestérol alimentaire ne joue aucun rôle, ce sont les matières grasses alimentaires qui contrôlent le taux de cholestérol sanguin.

■ Deuxième équation prédictive (1965) d'A. Keys et F. Grande

La première équation se révèle peu performante. Pour l'améliorer, une relation complémentaire, réintroduisant l'apport en cholestérol alimentaire pour 1 000 kcal, est avancée. Ce sera la dernière proposition d'Ancel Keys. Mais la mode des équations prédictives est lancée.

■ Troisième équation prédictive (1965) de Hegsted *et al.*

Dans cette troisième équation prédictive, le cholestérol alimentaire est cette fois-ci réintroduit comme tel, en milligramme par jour. Une fois encore, l'efficacité de ces équations prédictives reste très contestée.

■ Les critiques majeures

En 1984, le Dr Edward H. Ahrens, Jr, très grand spécialiste américain des lipides et du cholestérol décédé en 2000, publia un article dressant le bilan de 40 années de surveillance du cholestérol¹⁴⁹ et proposant ce que l'on appellera le paradoxe d'Ahrens : les régimes riches en acides gras polyinsaturés sont responsables du transfert du cholestérol depuis le plasma sanguin vers les tissus (muscles,

149. Ahrens E. H. Jr (1984) After 40 years of cholesterol-watching. *J. Lipid Res.*, 25 (13), 1442–1449.

tissu conjonctif, tissu artériel). Une augmentation de ces acides gras polyinsaturés devrait « en toute logique » entraîner une aggravation de la maladie coronarienne ! En 1984, on n'avait pourtant jamais observé une augmentation de cette incidence. À noter que cet « effet » sera mis en évidence, pour des doses très élevées, quelques années plus tard : l'étude des agriculteurs du Var et de la Moselle de Serge Renaud observe ainsi une augmentation de certaines agrégations plaquettaires dangereuses avec des taux élevés, voire très élevés d'acide linoléique.

Enfin, le Dr Ahrens souligne la nécessité de tenir compte de l'hétérogénéité des populations humaines, dotées de réponses compensatoires d'efficacité variable et du besoin de jonctions pour des études chez l'Homme entre les spécialistes des stérols et les spécialistes de leurs transporteurs (apolipoprotéines, lipoprotéines.)

Trois études épidémiologiques viendront aussi critiquer les équations prédictives, comme indiqué dans nos précédents chapitres :

- une étude australienne de 1978 observera que le lot contrôle (P/S = 0,8) obtient de meilleurs résultats que le lot expérimental dont la diète est plus riche en acides gras polyinsaturés (P/S = 1,7), et ce, de manière significative ($p < 0,01$) ;
- l'étude d'Oslo (1986–1987) n'observe de résultat positif en termes de diminution du risque coronarien qu'avec le seul lot contrôle (P/S = 0,7) ;
- l'étude Minnesota Coronary Study (1975–1989) comptabilise 248 décès dans le groupe de 4 516 personnes consommant 5 % d'acide linoléique en calories (P/S = 0,3) et 269 morts parmi les 4 541 personnes suivant un régime où 14 % de l'énergie est apportée par de l'acide linoléique (P/S = 1,6). Soit un taux de décès de 55,8 % dans le groupe supplémenté contre 52,6 % dans le groupe témoin.

La théorie initiale d'Ansel Keys ne pourra désormais plus être acceptée, sans réflexions critiques.

L'ANNÉE 1985 : ARRIVÉE SUR LE MARCHÉ DES SYMVASTATINES, INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DU CHOLESTÉROL

Le biochimiste et microbiologiste japonais Akira Endō découvre en 1978 le premier inhibiteur de la HMG-CoA réductase (ou premier membre de la famille des statines), alors qu'il s'efforce d'identifier les composés produits par les champignons pour se défendre contre les organismes parasites en inhibant leur synthèse de cholestérol.

Pour la première fois, les mortalités cardiovasculaire et totale baissent. La découverte est majeure, comparable, selon W. C. Roberts¹⁵⁰, à celle de la pénicilline dans le domaine de l'infectiologie : « *The underused miracle drugs: the statin drugs are to atherosclerosis what penicillin was to infectious disease.* » (« Les médicaments miracles sous-utilisés : les statines sont à l'athérosclérose ce que la pénicilline était à la maladie infectieuse. »)

Nous ne sommes plus dans le « domaine de la boîte noire » : le mécanisme d'action des statines, à savoir l'inhibition de la synthèse du cholestérol, est décrit. C'est la fin d'une époque... avant une rechute.

Pendant ce temps, Ancel Keys prend sa retraite en 1972, à l'âge de 68 ans. Il jouit d'une réputation internationale de quasi-sauveur de l'humanité. Il laisse derrière lui une pléiade de « nageurs de combat », prêts à défendre ses idées et à mettre toujours en avant de nouvelles équations prédictives, disposées à remplacer, avec le même niveau de certitude déclaré, celles que l'expérience clinique démolit.

On aurait pu imaginer qu'Ancel Keys choisisse de finir ses jours dans le Minnesota, au sein de la civilisation du soja et du maïs, avec le rapport P/S comme guide. Il n'en est rien : il se retire en Italie du Sud, près de Naples : la civilisation et l'alimentation méditerranéennes l'ont définitivement converti pour les années qui lui restent à vivre. En 1975, il publia l'ouvrage *How to eat well and stay well: The Mediterranean Way*. Il décède en 2004, à l'âge de 100 ans.

150. Roberts W. C. (1996) The underused miracle drugs: The statin drugs are to atherosclerosis what penicillin was to infectious disease. *Am. J. Cardiol.*, 78 (3), 377-378.

LA RECHUTE : LA CONTRE-ATTAQUE DES DISCIPLES

L'efficacité médiatique d'Ansel Keys ne pouvait tomber en désuétude aussi facilement. D'autant qu'il bénéficie également de toute l'attention politique : la commission sénatoriale de MacGovern publie en 1977 les premières recommandations destinées à enrayer l'épidémie de maladies cardiovasculaires qui touche les États-Unis : moins de graisses saturées, moins de sucres raffinés, davantage de glucides issus des fruits, légumes et graines. Le département américain de l'Agriculture ne pouvait rêver mieux pour soutenir ses productions.

Le retour en force des équations prédictives

Avec le départ en retraite d'A. Keys, une place de gourou reste à prendre. Au moins trois équipes vont s'y employer avec une même détermination, au travers de la formulation d'équations prédictives successives.

■ **Quatrième équation prédictive (1992¹⁵¹) de Mensink et Katan (Pays-Bas, Europe)**

Une quatrième équation prédictive ne tarde pas à voir le jour. Cette fois-ci, les acides gras mono-insaturés viennent s'ajouter aux acides gras polyinsaturés, avec toujours comme facteur dominant maléfique les acides gras saturés. De manière simplifiée, le rapport P/S (acides gras polyinsaturés/saturés) devient le rapport I/S (acides gras insaturés/saturés).

Dans cette nouvelle équation, le terme « acides gras insaturés » regroupe les acides oléique, linoléique (oméga-6), alpha-linolénique (oméga-3) et les dérivés hautement insaturés (PUFA) en C20 et C22 des familles oméga-6 et oméga-3. Trois classifications apparaissent : le cholestérol total, le « mauvais cholestérol » (LDL) et le « bon cholestérol » (HDL).

151. Mensink R. P., Katan M. B. (1992) Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler. Thromb.*, 12 (8), 911-919.

Mais il est observé que les acides gras saturés ont une action positive, bénéfique, sur le « bon cholestérol ». Un véritable paradoxe, difficilement soluble, dans une équation simple.

■ **Cinquième équation prédictive (1993¹⁵²) de Hegsted *et al.* (États-Unis)**

Dans cette cinquième tentative de prédire, *via* une simple équation, la complexité de la régulation des lipides, le rapport P/S existe toujours, mais une influence du cholestérol alimentaire est ajoutée. L'influence sur le « mauvais cholestérol » (cholestérol LDL) prend en compte le cholestérol alimentaire. Et ce n'est que pour le « bon cholestérol » que l'influence des acides gras mono-insaturés est prise en compte, associée à celle du cholestérol alimentaire.

■ **Sixième équation prédictive (1995¹⁵³) de Yu *et al.* (États-Unis)**

Dans cette sixième tentative, le facteur S est fragmenté en C12:0 + C16:0 + C18:0. Acides gras mono-insaturés et polyinsaturés s'additionnent avec un coefficient différent. Globalement, c'est le rapport acides gras insaturés sur saturés qui devient le rapport dominant.

Au niveau du cholestérol LDL, la nouvelle classification, acides gras insaturés/saturés, est prise en compte. Il en va de même pour le « bon cholestérol » (HDL) : une formule de plus en plus complexe associe de façon positive, bénéfique, le C12:0, le C14:0 et le C16:0 et, de façon négative, le C18:0 ainsi que les acides gras mono-insaturés et ceux polyinsaturés.

La situation de ces équations prédictives devient quelque peu « grotesque ». En 1999, durant le congrès de l'International Society

152. Hegsted D. M., Ausman L. M., Johnson J. A., Dallal G. E. (1993) Dietary fat and serum lipids: An evaluation of the experimental data. *Am. J. Clin. Nutr.*, 57 (6), 875–883.

153. Yu S., Derr J., Etherton T. D., Kris-Etherton P. M. (1995) Plasma cholesterol-predictive equations demonstrate that stearic acid is neutral and monounsaturated fatty acids are hypocholesterolemic. *Am. J. Clin. Nutr.*, 61 (5), 1129–1139.

for Fat Research qui se tient à Brighton, le vice-président d'Unilever publiait « *An Alien Called Consumer* », souhaitant un retour à l'année 1957 et au bon vieux rapport P/S : « *Maybe it was too simple* » (« Peut-être que c'était trop simple »), « *mais nous avons surchargé le consommateur, avec des débats sur le rapport P/S idéal, sur le rapport n-3/n-6, sur le maximum de 10 % d'énergie provenant des polyinsaturés...* ».

En 1994, la Scandinavian Survival Study, étude portant sur les statines qui inhibent la synthèse du cholestérol, met en évidence une baisse de 25 % du cholestérol total et du cholestérol LDL. On est loin des petits 5 % revendiqués par les études épidémiologiques et les équations prédictives.

LE RENVERSEMENT DES POSITIONS DÉFINITIVES SUR LES ACIDES GRAS SATURÉS

Le retour à la nuance

Les années 2000 semblent marquer le retour à la nuance. En 2001, V. Krog révèle le rôle positif de l'indice de saturation des phospholipides des membranes.

En avril 2002, le spécialiste américain W. E. M. Lands, reprenant un article majeur publié ailleurs, écrit ces lignes (Inform, 13, 346): « *It was not clear at the time (or even today !) what the saturated fat might actually be doing to harm health* » (« La raison pour laquelle les matières grasses saturées peuvent actuellement poser des problèmes de santé n'est pas claire en ce moment (ni même à ce jour !) »).

En 2004, le château de cartes construit par Ancel Keys s'écroule, à cause de l'épidémiologiste américain Frank B. Hu¹⁵⁴ : « *in the past too much has been made of ecologic associations between saturated fat and CHD derived from the Seven Countries Study* » (« dans le passé,

154. Hu F. B. (2004) Book Reviews « Prevention of Coronary Heart Disease ». Daan Kromhout et al., eds. Diet, Lifestyle and Risk Factors in the Seven Countries Studies. Norwell, MA : Kluwer Academic Publishers, 2002. *Am. J. Clin. Nutr.*, 79, 168.

trop d'importance a été attribuée aux associations écologiques entre acides gras saturés et maladies coronariennes dérivées de l'étude des sept pays »).

Cette prise de conscience fut confirmée, dans le même temps, par le Pr Jose Ordovas, disciple de F. Grande, un collaborateur d'Ansel Keys depuis 1955.

Mais la vague des « interventionnistes », adeptes de la boîte noire, n'est pas retombée pour autant. Trop d'oreilles avides de certitudes que l'on peut claironner, et que viendra conforter le principe de précaution, leur étaient attentives depuis très longtemps : celles des spécialistes du marketing agroalimentaire, celles des organismes publics chargés des recommandations, celles des politiques soucieux de faire la police « du Bien ou du Mal ». Qu'importe les réserves, même celles de mathématiciens comme Yoav Benjamini et Yosef Hochberg¹⁵⁵ sur les analyses multiples et la nécessité de contrôles rigoureux... La tentation restait très grande.

L'arrivée des méta-analyses et du big data

L'arrivée des méta-analyses et du *big data* va permettre de relancer à nouveau le débat.

Selon l'expression de W. E. M. Lands, certains épidémiologistes se sont eux aussi enfermés dans une « *silos mentality* », devenant hermétiques à l'évolution, scientifique ou autre, du monde extérieur.

Mais la réponse est publiée cette fois-ci en même temps que la relance du débat.

À l'article « *Associations between food and beverage groups and major diet-related chronic diseases: An exhaustive review of pooled/meta-analyses and systematic reviews*¹⁵⁶ » publié par les Français A. Fardet et Y. Boirie répond l'éditorial « *Big data and systematic*

155. Yoav B., Hochberg Y. (1995) Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 57, 1, 289–300.

156. *Nutr. Rev.* (2014), 72 (12), 741–762.

reviews in nutritional epidemiology »¹⁵⁷ cosigné par les Américains A. Satija et F. B. Hu.

Pour ces derniers, combiner dans les méta-analyses les informations issues de différentes études se heurte vite à un mur : il est difficile de comparer les effets obtenus avec des types de consommations multiples, des études de dimensions différentes, d'hétérogénéité sous-jacente variable, de qualité méthodologique fluctuante, etc. Sur le plan scientifique, l'objectif poursuivi serait presque impossible. La « méta-épidémiologie » serait finalement moins efficace que l'étude sérieuse des essais cliniques. Au mieux, nous sommes au commencement de ce qui devrait devenir une méthodologie rigoureuse conduisant à des revues d'évidence en épidémiologie nutritionnelle et à une étape vers la solution du challenge de la synthèse et la compréhension du *big data*.

157. *Nutr. Rev.* (2014) 72 (12), 737–740.

» À retenir

L'existence d'une corrélation n'équivaut pas à un lien de causalité.

Une certitude scientifique ne pourra jamais provenir que de la découverte, de la reconstitution d'un mécanisme causal.

De nombreux « gourous » ont proposé des relations non démontrées, n'ayant pas pris le temps de décrypter la « boîte noire » des mécanismes sous-jacents. Le plus célèbre d'entre eux fut Ancel Keys, qui mena une croisade médiatique contre les graisses animales saturées qu'il diabolisa. La Seven Countries Study, publiée en 1963, fut une étude au retentissement considérable et qui, pourtant, souffrait de sévères limites. Elle marqua le début d'une tentation : celle de proposer des équations prédictives établissant une corrélation entre l'apport lipidique et le cholestérol sanguin, lui-même corrélé à la mortalité coronarienne.

La découverte des statines en 1978, non seulement très efficaces (baisse de 25 % du cholestérol total et du cholestérol LDL) mais aux mécanismes d'action décryptés (pas de boîte noire), marquera la fin de cette période de statistiques prédictives.

À partir des années 2000, le temps de la nuance semble arrivé : c'est la fin de la diabolisation des graisses saturées et la remise en cause des associations dérivées de l'étude des Seven Countries d'Ancel Keys.

La tentation de prédire, de trouver des corrélations simples et des messages manichéens (les « bons » et les « méchants ») reste grande : à ce titre, la mode des méta-analyses et du big data pourrait venir remplacer les équations prédictives.

CONCLUSION

L'acquisition des connaissances en matière de lipides a été le fruit d'un long cheminement de plus d'un siècle. Le dogme erroné de l'interchangeabilité des lipides et des glucides, qui a réduit durant 60 ans le rôle des lipides à leur seul apport énergétique, s'est lentement érodé : un modèle zootechnique reposant sur l'alimentation animale ne peut convenir à l'Homme.

Le mythe d'un rapport P/S (entre les acides gras polyinsaturés et saturés) protecteur, régulièrement confirmé de 1965 à 1995, mais avec des valeurs de plus en plus faibles (P/S = 2, puis 1,75, puis 1, puis 0,58), a perdu toute crédibilité. Cette approche, dite épidémiologique, pourtant réputée rigoureuse sur le plan scientifique, s'est éteinte d'elle-même. Le taux d'acide linoléique conseillé est ainsi passé de 18 % de la ration énergétique totale à 4 % !

Face à ces deux approches, zootechnique et épidémiologique, aux résultats tout aussi réducteurs que catastrophiques, il devint nécessaire de privilégier une approche raisonnée, centrée sur la nutrition humaine et les équilibres physiologiques, progressant pas à pas. Aucun résultat d'une étude menée chez l'animal ne peut ainsi être transposé à l'Homme sans, au préalable, des vérifications rigoureuses, puis un contrôle chez l'Homme ou le nourrisson, lui seul pouvant aboutir à une approbation définitive. Sur un siècle, cette approche alternative, en deux étapes (chez l'animal puis l'Homme), n'a jamais été contredite.

Un regard d'ensemble sur ce siècle d'études conduit à trois réflexions.

- Les acides gras saturés, mono-insaturés et polyinsaturés sont intimement liés dans nombre de fonctions. Vouloir les étudier séparément peut faire naître une lipogenèse *de novo* qui doit être prise en compte dans l'interprétation des résultats. Après toute étude sélective, unicentrique, le modèle doit être recomposé et reconsidéré dans son ensemble, et ce, dans le cadre de la nutrition humaine ;
- une très ancienne déclaration d'un médecin du XVI^e siècle nommé Paracelse¹⁵⁸ se doit d'être rappelée : « *Toutes les choses sont poison, et rien n'est poison. C'est la dose qui fait le poison.* » Ainsi, pour chaque nutriment, il existe trois zones : une zone d'apports insuffisants, de carence ; une zone d'apports convenables, plutôt qu'optimaux ; et une zone d'apports excessifs, toxiques. Ainsi, même l'eau peut être toxique pour l'Homme, si elle est ingérée en trop grande quantité : il existe ainsi une DL50 de l'eau, dose létale pour laquelle 50 % de la population meurt ;
- enfin, la déclaration de Lavoisier, « *Combien il est difficile, même dans son propre esprit, d'accepter un fait nouveau face à une opinion établie* », prend tout son sens. Et pourtant, au XVIII^e siècle, l'impact médiatique dans la diffusion de données erronées, les vertiges de la communication institutionnalisée, n'existaient pas encore !

Quelles conclusions retenir en termes scientifiques ? Un essai de synthèse s'avère nécessaire à ce stade.

Le besoin total en matières grasses, en lipides, représente au minimum 35 % de l'apport énergétique total (AET). Pour certains sujets, cet apport est sans doute plus proche de 40 %, permettant ainsi un apport en glucides plus faible (résultats de l'étude Sainte-Périne de 1994 et des travaux du pédiatre américain Ronald Krauss de 2001).

Cet apport en lipides doit se répartir en trois fractions :

158. Braun L. (1988) Paracelse. Éditions René Coeckelberghs. Collection Les grands suisses, 4. ISBN : 2-8310-0000-9.

-
- des acides gras polyinsaturés représentant au total 14 g/2 000 kcal. Parmi eux, **l'acide linoléique doit compter pour 5 % de l'apport énergétique total et l'acide alpha-linolénique en position sn-2 pour 1 %**, soit 2 g/2 000 kcal. Des chiffres qui ne sont pas sans conséquences sur les sources à retenir : si la consommation d'huile de colza permet par exemple de respecter ces ratios, il n'en va pas de même du soja (pour obtenir la même efficacité métabolique, l'acide alpha-linolénique devrait représenter 2 % de l'apport énergétique total, soit 4,4 g/jour, et donc un apport en acides gras polyinsaturés de 21 g/2 000 kcal et un risque de peroxydation accru) ;
 - des **acides gras mono-insaturés permettant d'apporter 12 à 14 % de l'apport énergétique total** sous forme d'acide oléique. Au total, les acides mono- et polyinsaturés doivent donc représenter de l'ordre de 20 % de l'apport énergétique total ;
 - des acides gras saturés pour lesquels quelques données concernant les besoins commencent à se préciser :
 - l'acide myristique en sn-2 (70 %) devrait compter pour 1,4 % de l'apport énergétique total. Sa seule source est la matière grasse lactique (à défaut, une source endogène de compensation, fabriquée par l'organisme *via* la lipogenèse *de novo*) ;
 - l'acide palmitique, jusqu'à 8,4 % de l'apport énergétique total, est parfaitement neutre et à l'équilibre... Sachant que s'il n'est pas fourni par le régime alimentaire, il le sera par la lipogenèse *de novo* ! Il existe un équilibre particulier dans le cadre de la synthèse endogène entre l'acide palmitique et l'acide myristique, selon un rapport 6/1 (8,4 %/1,4 %), probablement à la base de certaines régulations ;
 - l'acide stéarique, avec une zone neutre d'apports convenables allant jusqu'à 3,6 % de l'apport énergétique total journalier. La consommation de fromage induit fort heureusement une diminution de l'absorption d'acide stéarique, du fait de la saponification avec le calcium. Mais d'une manière générale, les produits laitiers contiennent, en raison des techniques actuelles

d'élevage (remplacement de l'herbe par du maïs d'ensilage), un supplément de 50 % d'acide stéarique inutile, voire dangereux (hors fromages réduisant son absorption), qu'il serait pourtant aisé de réduire *via* les nouvelles technologies (fractionnement de la matière grasse par cristallisation fractionnée, processus utilisé pour la fabrication de beurres tendres, dont la tartinabilité repose sur une teneur réduite en acide stéarique). Au total, **l'apport cumulé en acides myristique en sn-2, palmitique et stéarique devrait donc représenter de 12,4 à 13,4 % de l'énergie totale.** Il existe d'ailleurs de nombreuses études cliniques comparatives fixant, pour ces trois acides gras habituellement regroupés, une neutralité autour de 13 % de l'énergie totale.

Ainsi, les acides gras mono-insaturés (12 à 14 %), polyinsaturés (6 %) et trois acides gras saturés (13 % environ pour la somme des acides myristique, palmitique et stéarique) doivent représenter de l'ordre de 33 % de l'énergie totale de la ration.

À ce premier bilan doivent s'ajouter d'autres acides gras saturés, à savoir ceux allant de l'acide butyrique du beurre à 4 atomes de carbone aux acides gras à 12 atomes de carbone, en passant par ceux à 6, 8 et 10 atomes de carbone, présents dans les laits et fromages de chèvre et de brebis. Leur neutralité est reconnue sur le plan de l'athérosclérose, mais un rôle physiologique, notamment neurologique, est de plus en plus attribué au C10 (plus de 40 % en sn-2) et au C12 (plus de 50 % en sn-2) du beurre. Un apport de 1,4 % de l'énergie totale sous forme d'acide myristique en sn-2 (matières grasses lactiques) entraîne environ 0,6 % d'acides caprique (C10) et laurique (C12), et environ 0,72 % d'acides butyrique (C4), caproïque (C6) et caprylique (C8), soit 1,32 % de l'énergie totale en général. Ces acides gras *cis-trans* physiologiques sont en pleine réévaluation.

Ainsi, il semble indispensable, au regard de ce dernier bilan réajusté, de concevoir un apport physiologique au moins égal à 35 % de l'apport calorique total sous la forme de lipides.

Il reste donc encore beaucoup à faire pour parachever nos connaissances sur les lipides.

Par exemple, le rôle de l'octanoylation de la ghréline, hormone peptidique à effet orexigène, par l'acide caprylique C8:0 existe-t-il chez l'Homme ? Comment expliquer qu'il n'y a pratiquement pas d'acide caprylique dans le lait maternel ? De même, quel est le rôle joué par l'acide caprique C10:0, sachant que l'on pressent une action sur le plan neurologique ? Autant de mystères qu'il est nécessaire de percer...

Enfin, les acides gras *trans* sont en pleine réévaluation. Le rôle physiologique de l'acide *trans*-palmitoléique (C16:1 *n*-7 *trans*), présent dans la matière grasse lactique, semble également multiple : contrôle de facteurs de risque métaboliques, de l'insulinosensibilité, du syndrome inflammatoire latent de bas grade. Ce qui ouvre de nouveaux chapitres très prometteurs en biologie humaine.

Malheureusement, on sent poindre à nouveau la tendance du *big data* et des méta-analyses qui agglomèrent et reprennent les résultats d'études antérieures, ou des revues systématiques, avec pour seul effet de se revoir dans le miroir d'études obsolètes. L'avertissement de l'Américain F. Hu dans la revue *Nutrition Review* de décembre 2014, publié sous le titre « *Big data and systematic reviews in nutritional epidemiology* »¹⁵⁹, devrait être davantage réfléchi : « *Le recommencement de ce qui pourrait devenir une méthode rigoureuse pour conduire des revues d'épidémiologie nutritionnelle, une étape pour résoudre le « challenge » de résumer et comprendre le big data, reste un souhait qui a fort peu de chances de se réaliser...* »

Aucun progrès ne viendra de cette tendance, pas plus que de l'épidémiologie traditionnelle, discipline toujours en retard par rapport à l'évolution des connaissances (10 ans de suivi de population sont nécessaires pour évaluer une hypothèse de départ... périmée lorsque les résultats sont obtenus) et ne pouvant jamais s'appuyer sur une

159. Satija A., Hu F. B. (2014) Big data and systematic reviews in nutritional epidemiology. *Nutr. Rev.*, 72 (12), 737–740.

recherche biochimique humaine pertinente, sans cesse actualisée. Or, les problèmes restants, majeurs, sont : comment diminuer les phénomènes de lipoxydation ? Comment contrôler le syndrome inflammatoire latent de bas grade ?

Il faut retenir :

- que le dogme de l'interchangeabilité glucides-lipides est définitivement enterré ;
- qu'en plus des acides gras indispensables (acide linoléique et acide alpha-linolénique en sn-2), des acides gras de ces deux familles jouent des rôles essentiels, mais aussi les acides gras des familles oléique, palmitoléique, palmitoléique en *n*-7, ainsi que des acides gras saturés (acides myristique, palmitique et sans doute caprique en C10). Tous ces acides gras sont l'objet de régulations intenses, en biologie humaine, et jouent des rôles essentiels, vitaux.

Ainsi, au-delà des acides gras indispensables, chaque acide gras contient une « parcelle de vérité » biologique.