

CONFERENCE CHEVREUL Les lipides dans notre alimentation : comment leur accorder une juste place sans les diaboliser ni les encenser

Fats in food: how to give them their rightful place without condemning or glorifying them

Oléagineux, Corps Gras, Lipides. Volume 7, Numéro 1, 54-9, Janvier - Février 2000, Dossier : actes des Journées Chevreul "Corps gras, nutrition et santé, questions d'actualité" (Bordeaux, Pessac)

Auteur(s) : Gérard PASCAL, INRA, Nutrition humaine et sécurité alimentaire 147, rue de l'Université, 75338 Paris Cedex 07.

Author(s) : Gérard PASCAL

Résumé : Très longtemps, la recherche s'est focalisée sur ce qui pouvait être nocif dans les lipides et les composés de nature lipidique. L'objectif était de prévenir le risque associé à l'alimentation. Jusqu'à ce que, au milieu des années 1990, les Américains reconnaissent pour la première fois officiellement, dans un ouvrage intitulé « Carcinogens and Anticarcinogens in the Human Diet » [10], qu'en matière de cancérogenèse notre alimentation comprend des composés certes à éviter mais a aussi des composés protecteurs. Ainsi, l'ensemble fait un équilibre relativement harmonieux puisque dans nos populations les paramètres de santé sont pour l'instant meilleurs qu'ils ne l'ont jamais été et que notre espérance de vie continue de croître. Autrement dit, notre alimentation n'est pas aussi dangereuse que certains voudraient le prouver. Nous sommes ainsi entrés dans une nouvelle approche des apports nutritionnels. Les aliments « fonctionnels » à la mode ne sont rien d'autre que les éléments d'une alimentation réellement adaptée à nos besoins, nous permettant de résister le plus longtemps possible et en bonne santé aux agressions auxquelles nous sommes exposés. Dans la classe des composés lipidiques, de très nombreuses substances ont un effet positif en matière de santé. Certains ont un effet négatif, mais l'aliment « fonctionnel » peut être un aliment appauvri en ces substances. On peut s'orienter fermement vers ces aliments « fonctionnels », à la condition toutefois, pour que la recherche puisse se développer, que les allégations positives soient autorisées et puissent être utilisées par les industriels. Ce qui, sur le plan de la réglementation, n'est pas gagné.

Summary : In the area of lipid nutrition, as in many other scientific areas, there exists or has existed a lot of accepted ideas or dogmas that it is well difficult to call into question. On the basis of examples borrowed from a personal experience of research or expertise, the object of this conference consists in showing how much it is necessary to be prudent in the passage from data originating from very specialised research to recommendations concerning human diet. Thus it is that a lot of false ideas circulate on capacity of the human organism to oxidise lipids or to synthetise fatty acids and triglycerides from carbohydrates. Other considerations that concern relationships between dietary lipids and cardiovascular diseases or some cancers deserve to be reviewed. In fact, it is essential in nutrition to take a critical attitude in order to avoid to translate experimental data inadequately confirmed into nutritional advice.

Keywords : lipid nutrition, dietary lipids, cardiovascular diseases, cancers, nutritional advice.

Les anti-oxydants

Je commencerai par évoquer quelques souvenirs concernant une série de travaux, menés pendant de nombreuses années avec mon complice Georges Durand, qui portaient sur les potentialités toxiques des anti-oxydants, en particulier du butylhydroxytoluène (BHT), une molécule qui nous intéressait beaucoup à l'époque. La théorie des radicaux libres comme agents responsables des grandes pathologies, maladies cardio-vasculaires, cancers, commençait alors à se développer et j'étais tout à fait séduit par cette théorie. Mais, première surprise, le BHT anti-oxydant se révélait *in vivo* pro-oxydant, en tout cas augmentait l'oxydation des lipides. Lors d'expériences de physiologie et de biochimie classiques, nous nous sommes aperçus que le BHT réduisait le coefficient apparent de stockage de l'acide palmitique, dont l'origine au niveau des tissus adipeux est à la fois exogène, alimentaire et endogène, produit par synthèse à partir de précurseurs glucidiques. Dans le même temps, le BHT restait sans influence sur le coefficient de stockage des acides gras essentiels, donc non synthétisés par l'organisme, comme l'acide linoléique. C'était la preuve de l'influence de cette molécule sur la synthèse *de novo* des acides gras. Il nous fallait aller y voir d'un peu plus près. La biologie moléculaire n'était pas encore devenue ce qu'elle est aujourd'hui et on devait se contenter de doser aussi soigneusement que possible des activités des enzymes clés dans des voies métaboliques, en choisissant des conditions de mesure aussi physiologiques que possible. Nous avons choisi l'acétyl-CoA-carboxylase (AcCoAC), une enzyme-clé de la lipogenèse *de novo*. Sa mesure nous a montré que le BHT était capable de réduire la synthèse *de novo* des acides gras dans le tissu adipeux. C'était intéressant car à l'époque on pensait que, chez le rongeur, les tissus adipeux étaient la source essentielle de synthèse des acides gras (*figure 1*).

Mais que se passait-il au niveau du foie ? Là encore, autre surprise, nous avons également constaté une diminution de la lipogenèse *de novo*, mais cette activité dans le foie était beaucoup plus élevée que ce qu'on pouvait mesurer dans les tissus adipeux péri-rénaux et sous-cutanés [1]. Ce que l'on disait concernant le site de lipogenèse *de novo* des acides gras chez les rongeurs n'était donc pas si vrai.

Pourquoi cet anti-oxydant technologiquement actif se révélait-il physiologiquement un pro-oxydant ? Tout simplement parce que, en découplant les oxydations et les phosphorylations dans la mitochondrie, il conduit à un gaspillage d'énergie donc à une augmentation de la dépense énergétique et, par conséquent, à une réduction de l'énergie disponible pour la synthèse d'acides gras [2]. Au passage, au cours de ces travaux sur le BHT, nous avons aperçu un très joli rythme nyctéméral de l'oxydation des acides gras chez les rongeurs - mais pas question d'extrapoler cela à l'homme ! J'y reviendrai. Jean-Louis Sébédio nous a pourtant montré, ce matin, que le rat et l'homme ont quelques similitudes sur le plan biochimique. Mais il paraît que ça ne se passe pas du tout comme ça chez l'homme. En tout cas, le rat, en période diurne, lorsqu'il ne mange pas, se révèle tout à fait capable d'oxyder des acides gras.

Développement des tissus adipeux

Puis nous avons essayé de confirmer que la lipogenèse chez les rongeurs était beaucoup plus active dans le foie que dans le tissu adipeux, même si au sein de ces tissus, au cours du développement de l'animal, une certaine activité se manifeste, mais qui disparaît très vite après la maturité sexuelle. Par deux méthodes, l'une qui mesurait l'activité enzymatique de l'AcCoAC et l'autre utilisant de l'eau tritiée pour mesurer la synthèse lipidique, nous avons ainsi réussi à montrer que ce qui se disait jusqu'alors était inexact. Chez les rongeurs, l'essentiel de la synthèse *de novo* des acides gras se fait dans le foie [3]. Pourquoi une telle différence de résultats ? Parce que les précurseurs qui avaient été utilisés jusqu'alors pour mesurer cette synthèse *de novo* n'étaient pas les bons. Donc, premier enseignement, se méfier des idées toutes faites, ce qui va être, je crois, la ligne directrice de mon discours.

Nous nous sommes aussi intéressés au développement des tissus adipeux chez différentes espèces animales et, INRA oblige, chez des espèces d'intérêt zootechnique et plus particulièrement chez le porc.

La *figure 2* est une affiche du début des années 90, publiée par la fédération des producteurs de porcs du Québec, déclarant : « le porc a maigri ». Certes, il avait maigri, mais était-ce une bonne chose ? Il avait maigri pour différentes raisons. La sélection génétique tout d'abord avait permis de sélectionner des souches de porc développant leurs tissus musculaires au détriment de leurs tissus adipeux. Il avait maigri aussi parce qu'on avait amélioré les méthodes d'alimentation et donc les performances de croissance, ce qui permettait l'abattage d'animaux - puisqu'on les abat toujours au même poids - beaucoup plus jeunes. Il en résultait une augmentation de l'insaturation des graisses de ces animaux, liée aussi à l'utilisation du maïs, et surtout une augmentation des teneurs en acide linoléique. Pour les nutritionnistes, c'était vraiment très bien. En allait-il de même pour le consommateur ? Cette augmentation de l'insaturation se traduisait en particulier au niveau technique par l'impossibilité de préparer des salaisons, puisque la graisse insaturée demeurait fluide à température ambiante. J'ai le souvenir de quelques saucissons pendus dans les couloirs de l'INRA et égouttant leur gras, qui n'ont jamais séché. Autre leçon qu'il m'a fallu retenir : il est impossible d'obtenir le beurre et l'argent du beurre, même quand il s'agit de saindoux, autrement dit d'obtenir un résultat positif dans tous les domaines.

L'étude du développement des tissus adipeux chez l'animal nous a conduit bien entendu à réfléchir au développement de l'obésité chez l'homme. Là aussi, il était établi jusqu'au début des années 90 que les obèses ne mangent pas plus que les sujets de poids normal, voire mangent moins. Pour le coup, il y avait une différence entre l'animal et le sujet humain dans la mesure où l'animal, puisqu'il est incapable de répondre à une enquête de consommation alimentaire, nous obligeait à mesurer sa consommation. Pour l'homme en général, l'habitude voulait que l'on s'appuyât sur les réponses données aux enquêtes alimentaires. En utilisant l'eau doublement marquée par des isotopes stables, du deutérium et de l'oxygène 18, il a été possible de mesurer les dépenses énergétiques d'un individu en condition de vie normale et en poids stable, et de les comparer avec ce que les gens déclaraient consommer (*figure 3*).

Les résultats ont montré que plus les individus sont obèses plus ils sous-déclarent et que les obèses consomment plus d'énergie que les sujets de poids normal [4]. Donc autre enseignement : se méfier des enquêtes de consommation alimentaire fondées sur des affirmations personnelles.

Toujours dans le même registre, il était admis que les lipides font grossir. Pour moi, avec ma formation de biochimiste, une calorie est une calorie. Enfin à quelques nuances près : le coût de la synthèse d'une molécule d'ATP à partir de lipides ou à partir de glucides n'est pas tout à fait le même, mais la différence est relativement faible. Pourtant, les lipides font grossir, nettement plus que les glucides qui, eux, ne font pas grossir, c'est bien connu ! Est-ce fondé pour autant ? J'ai rassemblé quelques données, mais je suis partial. J'ai choisi arbitrairement dans la littérature comme le font ceux qui arrivent aux résultats opposés. Ainsi, si on prend des aliments de densité énergétique équivalente, le pourcentage d'énergie lipidique présent n'a aucune influence sur la consommation d'énergie. En revanche, si la densité énergétique est variable, la consommation d'énergie sera effectivement proportionnelle à la présence de lipides dans l'aliment [5]. Il est vrai que dans la pratique les aliments riches en lipides sont en général plus denses en énergie. C'est à cause de la densité énergétique que l'on obtient ces différences. Les lipides ne sont pas spécifiquement en cause. Concrètement, il faut quand même faire attention à la quantité d'énergie lipidique.

Je reviens au problème de la capacité des organismes à oxyder les lipides. La théorie, qui est encore la théorie officielle, dit que l'homme ne sait pas oxyder les lipides contrairement au rat et à la plupart des espèces monogastriques. Pourtant, un certain nombre d'expérimentations réalisées avec des teneurs en lipides variables représentant 10, 20, 50 % de l'énergie ont montré qu'une augmentation de la quantité de lipides dans le régime entraîne une baisse du quotient respiratoire. Or pour moi, c'est une vérité élémentaire : si le quotient respiratoire baisse c'est qu'on oxyde plus de lipides. Donc l'homme est capable d'oxyder des lipides, il suffit de le mettre dans les conditions adaptées. Une expérimentation conduite en 1996 au Centre de recherche en nutrition humaine de Lyon par l'équipe de Jean-Paul Riou et de Martine Laville a très bien montré que les lipides de l'alimentation pouvaient être oxydés par l'organisme humain [6]. Il aurait été très surprenant du point de vue biochimique que l'homme soit si différent du rat, du porc ou d'autres espèces de monogastriques. Autre élément soi-disant établi, l'homme ne sait pas synthétiser des acides gras, donc des lipides, à partir des glucides ! Ce qui est également surprenant ! Différentes enquêtes de grande envergure, conduites aux États-Unis depuis le début des années 60, ont permis de mesurer les consommations alimentaires. Elles ont montré, entre autres, que les recommandations alimentaires aux États-Unis ont été correctement suivies, puisque le pourcentage de calories lipidiques dans la ration des Américains est passé de près de 41 % en 1954 à 34 % en 1990. Autrement dit, dans le même temps, le pourcentage de calories glucidiques a augmenté. Et que s'est-il passé en matière d'obésité ? Le raccourci est peut-être un peu rapide. Mais enfin quand même ! Moins on mange de gras et plus on est obèse (*figure 4*) ! D'autres facteurs ont cependant joué dans cette affaire, et en particulier la réduction de l'activité physique [7]. Mais cette réduction de l'activité physique a été observée dès le début de la période considérée et l'obésité ne s'est mise à croître que plus tard. Ainsi, sur le terrain, chez plus de 220 millions d'Américains, il semble bien qu'avec des glucides on arrive à faire du gras et à développer son tissu adipeux.

Lipides et maladies cardio-vasculaires

Autre sujet à polémique, le cholestérol et les maladies cardio-vasculaires (*figure 5*). Marian Apfelbaum avait lancé une grande campagne sur le thème « N'écoutez pas tout ce qu'on vous dit sur le cholestérol, même si tout n'est pas faux, les choses sont peut-être un peu plus compliquées ou un peu moins graves que ce qu'on veut bien vous dire ». D'abord, ont été mis en cause les acides gras saturés. Puis on s'est aperçu que chaque acide gras saturé avait sa spécificité. En particulier, et ceci a fait l'objet d'un numéro spécial de *l'American journal of clinical nutrition*, l'acide stéarique. Pour les acides polyinsaturés, on s'est aperçu, là aussi, qu'il fallait distinguer entre les n-3 et les n-6. D'autant plus que, pour des raisons qui n'ont pas été identifiées à l'époque, le rapport entre les n-6 et les n-3 dans l'alimentation d'à peu près toutes les populations des pays industrialisés s'est déséquilibré en faveur des n-6. Ce qui conduisait certains, en 1993 et dans un journal sérieux, à poser la question : « Est-ce que l'acide linoléique ne contribue pas aux maladies cardio-vasculaires ? ». Je suis provocateur, mais je crois que c'est un peu mon rôle ici. Ce déséquilibre entre les n-6 et les n-3 fait référence à des calculs de Georges Durand qui avait montré, pour les huiles alimentaires, que ce rapport n-6/n-3 était passé de 36 à 74 entre 1984 et 1991, ce qui était lié au succès extraordinaire de l'huile de tournesol. Ce n'est pas le ratio dans l'alimentation globale, puisque ce ratio est corrigé par les graisses d'origine animale, mais c'était une évolution à laquelle personne n'avait prêté attention.

Le Dr Simopoulos, en comparant la composition en lipides des œufs d'une ferme grecque et de ceux d'un supermarché américain avait également constaté que le rapport n-6/n-3 était passé de 1,3 à 20,8 en raison de l'utilisation du maïs dans le régime des poules pondeuses.

Personne n'avait prêté attention à ces modifications qui ont globalement des conséquences sur l'ensemble du régime alimentaire. Autre enseignement donc : prêter attention aux conséquences de tout ce qu'on modifie dans les conditions d'élevage, voire dans les conditions de préparation des aliments.

Toujours dans le domaine des maladies cardio-vasculaires, comment ne pas évoquer, ici à Bordeaux, le paradoxe français. Un paradoxe : la population française est en matière d'ingestion de lipides et de composition de ces lipides dans la moyenne des populations européennes, et pourtant elle présente une fréquence de décès par maladies cardio-vasculaires très inférieure à la moyenne européenne. Question : est-ce que la théorie sur le rôle des lipides dans le développement des maladies cardio-vasculaires « tient la route » ? Est-ce qu'il ne faut pas s'orienter vers la recherche d'autres facteurs plus importants que les lipides concernant ces maladies ?

Apports nutritionnels conseillés

J'en viens à un travail plus récent, quasiment terminé, à savoir l'actualisation des « apports nutritionnels conseillés pour la population française (ANC) ». Je reprends ma casquette de responsable de l'ancien CNERNA. Une première publication des apports conseillés avait été réalisée par le CNERNA en 1980, une seconde en 1992 et depuis plus de deux ans un groupe de scientifiques a remis en chantier ces recommandations. Je voudrais rendre hommage - l'occasion est trop belle aujourd'hui puisqu'il y a au moins deux auteurs dans la salle - à Philippe Legrand qui a animé le groupe de réflexion sur les lipides qui comprenait également Jean-Marie Bourre, Bernard Descomps, Georges Durand et Serge Renaud. Voilà ce qu'ils écrivent. C'est un projet, ce n'est pas encore publié donc « *motus !* ». Ceci me paraît bien refléter l'évolution de ce qu'on peut dire sur les lipides : « Il

apparaît que les acides stéarique, palmitique et myristique ont des métabolismes différents et qu'on ne puisse plus les considérer en bloc. » Maintenant il faut bien le dire et le reconnaître.

À noter également cette déclaration : « L'acide butyrique constitue un puissant inhibiteur de la prolifération cellulaire tumorale *in vitro* et *in vivo*. » Je reviendrai sur les aspects lipides et cancer.

Toujours dans le même projet de texte sur les apports nutritionnels conseillés en lipides : « Acides gras polyinsaturés et maladies cardio-vasculaires : ainsi, l'apport en acide linoléique seul (tel qu'il a été recommandé pendant des années), même s'il peut être associé à une baisse de cholestérol, ne semble pas protéger des décès cardiaques mais semble augmenter l'incidence des cancers et d'autres causes de mortalité. » J'y reviendrai.

Le cholestérol maintenant : le principe « de recommandation visant à diminuer la cholestérolémie de la population générale sans distinction soulève de très sérieuses réserves ». Et puis : « Des recommandations limitant l'apport de cholestérol exogène, c'est-à-dire alimentaire, ne paraissent se justifier que pour une population hypercholestérolémique. » Quand on compare ceci avec ce que nos collègues américains écrivent au sujet des protéines de soja, alors qu'elles ne font baisser la cholestérolémie que chez les sujets fortement hypercholestérolémiques, on voit que l'approche nutritionnelle des problèmes est sensiblement différente des deux côtés de l'Atlantique. Là aussi, ceci mérite une discussion.

Lipides, cancer, anti-oxydants

J'en arrive aux relations entre alimentation et cancer. Le CNERNA a publié en 1996 un gros ouvrage, assez aride, faisant le point sur l'état des connaissances concernant ces relations entre alimentation et cancer [8]. Quelles étaient les conclusions du chapitre lipides et cancer ? Elles ont été l'objet d'un beau débat. Mais, globalement, les auteurs se sont accordés à reconnaître qu'un bilan énergétique excédentaire était un facteur de risque de certains types de cancer, en particulier les cancers du sein post-ménopausique, de la prostate et du côlon, et donc que certaines restrictions caloriques et/ou de l'exercice physique apparaissaient comme protecteurs.

Concernant les différents types d'acides gras, voici ce qui a été écrit à l'époque, en particulier en ce qui concerne le cancer du sein : « Le rôle des acides gras dans la genèse de ce type de cancer reste non établi par les approches épidémiologiques. »

Pour le cancer du côlon : « La moitié des études menées chez le rat ont montré l'absence d'effet promoteur des régimes riches en graisses. L'effet promoteur observé dans les autres expériences pourrait venir soit des calories totales, soit d'un effet réellement promoteur des AGPI de la série n-6, les acides gras de la série n-3 semblant protéger contre la cancérogenèse colique. L'effet promoteur des lipides sur les cancers du côlon n'est pas encore démontré. »

Qu'écrivent nos collègues du groupe lipides-ANC aujourd'hui sur ce sujet qui est, en terme de santé publique, un sujet majeur : « Il ressort des travaux publiés au cours de ces quinze dernières années une concordance certaine sur les effets des AGPI sur le développement tumoral, à savoir : - les AGPI

n-6, qui sont à l'origine de l'acide arachidonique, lui-même à l'origine des prostaglandines de la série 2, sont considérés comme favorisant la croissance tumorale (favorisant, il ne s'agit pas de cancérigènes génotoxiques) ; - les acides gras n-3 à longue chaîne, en limitant la synthèse d'acide arachidonique, s'opposent à cette croissance tumorale. »

Et puis - décidément les anti-oxygènes me poursuivent - il apparaît que l'ensemble de ces acides gras polyinsaturés, du fait de leur fragilité et de leur sensibilité à l'oxydation, « pourraient être considérés comme inhibiteurs de la croissance tumorale (en tant que source de composés peroxydés, particulièrement cytotoxiques pour les cellules tumorales) mais les n-3 ont l'avantage d'être des générateurs privilégiés de lipoperoxydes, compte tenu de leur haut niveau d'insaturation. Encore faut-il que ces composés puissent se former, c'est-à-dire que l'apport alimentaire en molécules anti-oxydantes et tout particulièrement en vitamine E reste modéré ». Incontestablement, dans certains cas, les anti-oxydants deviennent des facteurs protecteurs alors que, utilisés à trop fortes doses, à des doses qui ne seraient plus physiologiques, ils risquent d'être des facteurs aggravants pour certains types de cancer. Donc, là encore, attention, tout peut être favorable en termes de santé ou défavorable selon les doses et selon que l'on dépasse ou non les capacités de régulation de l'organisme.

Avec les anti-oxydants, on s'est aperçu à partir des données physiologiques que, incontestablement, la consommation de fruits et légumes en quantité suffisante était un facteur protecteur, au moins vis-à-vis de certains cancers. La corrélation directe entre consommation importante de fruits et légumes et teneurs sériques de bêta carotène a permis de penser que le bêta carotène devait être un élément extraordinaire de lutte contre le cancer. On a cherché à le vérifier en Finlande, sur une population de plus de 29 000 individus à risques, des fumeurs susceptibles de développer un cancer du poumon, à qui on a administré sous forme de capsule du bêta carotène à des doses de 4 à 5 fois supérieures aux apports conseillés. Ceci amenait ces doses presque au niveau des apports en bêta carotène de très gros mangeurs de fruits et légumes. Mais, après trois ans de supplémentation, les taux de bêta carotène circulant se sont révélés être multipliés par 15. La fréquence des cancers du poumon a été ainsi augmentée, ce qui s'est traduit globalement par 70 décès de plus dans le lot d'intervention que dans le lot témoin. Ceci a posé évidemment des problèmes aux responsables de cette étude.

Pratiquement dans le même temps, aux États-Unis, une étude du même type a porté sur 18 000 personnes à risque, fumeurs ou sujets exposés à l'amiante, auxquelles ont été administrés 30 milligrammes de bêta carotène. Cette fois encore, les auteurs ont enregistré une augmentation de 28 % des cancers du poumon et de 17 % de la mortalité globale dès avant la fin de l'étude. À la vue des résultats de l'étude finlandaise et de ces résultats intermédiaires, tout a été arrêté.

Une autre étude d'intervention avec une administration de bêta carotène était en cours à la même époque portant sur 40 000 femmes américaines, mais là encore cette étude a été stoppée en janvier 1996.

Enfin, une étude portant sur plus de 22 000 médecins, dont seulement 11 % de fumeurs, n'a révélé aucun effet protecteur du bêta carotène sur les affections cardio-vasculaires ou les cancers. Les conclusions du responsable de cette dernière étude étaient les suivantes : « *The totality of evidence now available has allowed us to conclude merely that there is a lot we can do to reduce risks of cancer and cardiovascular disease - chief among them, don't start to smoke and if you do smoke stop*

- but when it comes to diet, today's message is that instead of taking beta-carotene supplements, eat fruits and vegetables. » C'est un conseil extrêmement sage, car une pilule ou une gélule ne font pas le même effet qu'un aliment.

Un autre exemple, toujours dans le domaine de la vitamine A. Au début des années 90, on s'est aperçu que le foie des animaux d'élevage pouvait contenir des concentrations très importantes de vitamine A. C'était très inquiétant : on connaît ses conséquences possibles sur la tératogénèse et les malformations chez l'enfant, et les doses étaient vraiment très importantes dans certaines conditions d'élevage. On a pris les mesures nécessaires pour faire baisser ces teneurs en vitamine A et elles ont effectivement baissé considérablement depuis le début des années 90. Mais dans le même temps, nos collègues britanniques se sont demandés : est-ce si grave que ça ? On peut penser que les effets tératogènes d'une surcharge en vitamine A sont dus non pas à la vitamine A mais à l'acide rétinoïque qui est formé à partir de la vitamine A et qui intervient au moment de la différenciation selon des mécanismes moléculaires assez bien connus maintenant. Ils ont comparé les effets, en termes d'acide rétinoïque circulant, de quantités identiques de vitamine A selon qu'elles étaient administrées sous forme de pilule ou gélule ou au sein d'une tranche de foie de veau. Les résultats ont été tout à fait surprenants. Pour une même quantité - prenons la dose la plus forte, 150 mg sous forme de pilule -, on voit un pic extrêmement marqué d'acide *trans*-rétinoïque (*figure 6*). La même quantité sous la forme d'une tranche de foie de veau permet de déceler à peine une élévation [9]. Si véritablement l'acide rétinoïque est responsable des risques de tératogénèse, on s'est peut-être inquiété à tort avec le foie. En revanche, il est absolument indispensable de limiter les concentrations de vitamine A dans les suppléments alimentaires, ce qui a été fait dans la plupart des pays industrialisés. Ainsi, une matrice alimentaire a une influence cruciale sur les effets des nutriments.

Je ne peux m'empêcher de passer ce transparent, même si Jean-Marie Bourre n'est pas là, pour montrer quelle peut être l'influence des lipides alimentaires et de leur composition sur la toxicité de composés dangereux. C'est un travail qu'il a réalisé avec du triéthylétain, un neurotoxique. Il a bien montré que selon la nature des lipides du régime, les animaux carencés en n-3 ne résistaient pas très longtemps, alors qu'ils résistaient beaucoup mieux lorsqu'ils étaient alimentés avec un régime à base d'huile de soja. Ceci dit, au bout du compte, le résultat n'était pas tellement meilleur en termes de mortalité globale. Mais ceci montre bien une modulation de la résistance par la composition en acides gras des membranes.

Huiles et gènes

Deux mots sur le génie génétique, toujours en liaison avec les lipides. Ce que l'on propose aujourd'hui au consommateur en matière d'aliment transgénique n'est pas très intéressant pour lui. Mais une série d'applications va arriver, dont l'intérêt est indéniable pour l'industriel et le consommateur.

Un soja génétiquement modifié riche en acide oléique vient d'être développé par Dupont. Les lignées génétiquement modifiées permettent d'abaisser les teneurs en 18:2 à moins de 1 % et d'amener la teneur en acide oléique à près de 85 %. Quel intérêt présente ce type d'huile ? Elle évite l'hydrogénation, et donc la formation d'acide gras *trans* dont a beaucoup parlé, associant ainsi une économie et un avantage nutritionnel (*tableau*). Malheureusement, Dupont a utilisé des gènes marqueurs de résistance aux antibiotiques dans sa construction, ce qui ne va pas faciliter sa mise sur le marché, du moins en Europe. Le génie génétique a permis le développement fantastique des

connaissances concernant le métabolisme lipidique dans la plante et l'intervention des différentes enzymes dans ses voies métaboliques au sein des chloroplastes. Et ces connaissances permettront, par génie génétique ou autrement, de modifier à volonté - j'extrapole un peu mais on en est presque là - la composition des huiles d'une variété végétale donnée presque à la commande.

Ce n'est pas le lieu ici d'évoquer les problèmes de développement que cela pose, en particulier aux pays économiquement moins développés pour lesquels certaines productions, sources de matières grasses, sont tout à fait vitales et qui pourraient souffrir considérablement de substitutions de ces productions par des plantes de grandes cultures cultivées dans les pays industrialisés. Mais c'est un autre débat.

CONCLUSION

J'en arrive à la conclusion. Très longtemps, la recherche s'est focalisée sur ce qui pouvait être nocif dans les lipides et les composés de nature lipidique. L'objectif était de prévenir le risque associé à l'alimentation. Jusqu'à ce que, au milieu des années 1990, les Américains reconnaissent pour la première fois officiellement, dans un ouvrage intitulé « *Carcinogens and Anticarcinogens in the Human Diet* » [10], qu'en matière de cancérogenèse notre alimentation comprend des composés certes à éviter mais a aussi des composés protecteurs. Ainsi, l'ensemble fait un équilibre relativement harmonieux puisque dans nos populations les paramètres de santé sont pour l'instant meilleurs qu'ils ne l'ont jamais été et que notre espérance de vie continue de croître. Autrement dit, notre alimentation n'est pas aussi dangereuse que certains voudraient le prouver. Nous sommes ainsi entrés dans une nouvelle approche des apports nutritionnels. Les aliments « fonctionnels » à la mode ne sont rien d'autre que les éléments d'une alimentation réellement adaptée à nos besoins, nous permettant de résister le plus longtemps possible et en bonne santé aux agressions auxquelles nous sommes exposés. Dans la classe des composés lipidiques, de très nombreuses substances ont un effet positif en matière de santé. Certains ont un effet négatif, mais l'aliment « fonctionnel » peut être un aliment appauvri en ces substances. On peut s'orienter fermement vers ces aliments « fonctionnels », à la condition toutefois, pour que la recherche puisse se développer, que les allégations positives soient autorisées et puissent être utilisées par les industriels. Ce qui, sur le plan de la réglementation, n'est pas gagné.

Je me suis éloigné de la pailasse et du laboratoire. J'ai pris du recul et je me méfie de plus en plus du jeune chercheur que j'ai été car, si je suis de plus en plus intéressé par les publications les plus récentes, dans le même temps je suis de plus en plus méfiant quant aux conclusions qu'il convient d'en tirer en termes de recommandations alimentaires. Pour cela, il faut prendre beaucoup de recul, il faut aussi s'efforcer d'appréhender la totalité des publications, ce qui devient de plus en plus difficile. Je pense vous avoir montré qu'il était possible aujourd'hui de démontrer n'importe quelle thèse et son contraire, donc prudence, prudence ! La recherche progresse à grands pas, mais des publications les plus pointues aux recommandations nutritionnelles, le passage ne peut être effectué qu'avec la plus extrême prudence.

REFERENCES

1. PASCAL G, TERROINE T (1974). Inhibition de la lipogenèse *de novo* chez le rat, après ingestion d'un additif alimentaire antioxygène, le di-tertio-butyl-hydroxy-toluène (BHT). *CR Acad Sci Paris*, 279, Série D : 429-32.
2. PASCAL G, TERROINE T (1975). Action d'un additif alimentaire antioxygène, le di-tertio-butyl-hydroxy-toluène (BHT) sur le transport d'électrons et le couplage des oxydations et des phosphorylations dans les mitochondries du foie de Rat. *CR Acad Sci Paris*, 280, Série D : 1833-6.
3. GANDEMER G, DURAND G, PASCAL G (1983). Relative contribution of the main tissues and organs to body fatty acid synthesis in the male rat. *Lipids*, 18 : 223-8.
4. HEYMSFIELD SB, DARBY PC, MUHLHEIM LS, GALLAGHER D, WOLPER C, ALLISON DB (1995). The calorie: myth, measurement and reality. *Am J Clin Nutr*, 62 (suppl.) : S1034-41.
5. POPPITT SD (1995). Energy density of diets and obesity. *Int J Obesity*, 19 (suppl. 5) : S20-6.
6. BINNERT C, PACHIAUDI C, BEYLOT M, CROSET M, COHEN R, RIOU JP, LAVILLE M (1996). Metabolic fate of an oral long chain triglycerides load in human. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*, 33 : E445-50.
7. ALLRED JB (1995). Too much of a good thing ? An overemphasis on eating low-fat foods may be contributing to the alarming increase in overweight among US adults. *J Am Dietetic Assoc*, 95 : 417-8.
8. RIBOLI E, DECLOITRE F, COLLET-RIBBING C (1996). *Alimentation et Cancer - Évaluation des données scientifiques*. Paris : Lavoisier Tec et Doc et CNERNA-CNRS.
9. BUSS NE, TEMBE BD, PRENDERGAST AG, RENWICK AG, GEORGE CF (1994). The teratogenic metabolites of vitamin A in women following supplements and liver. *Human Experiment Toxicol*, 13 : 33-43.
10. National Research Council (1996). *Carcinogens and Anticarcinogens in the Human Diet*. Washington, DC : National Academy Press.

Illustrations



Gérard Pascal, Médaille Chevreul. Photo : O. Morin

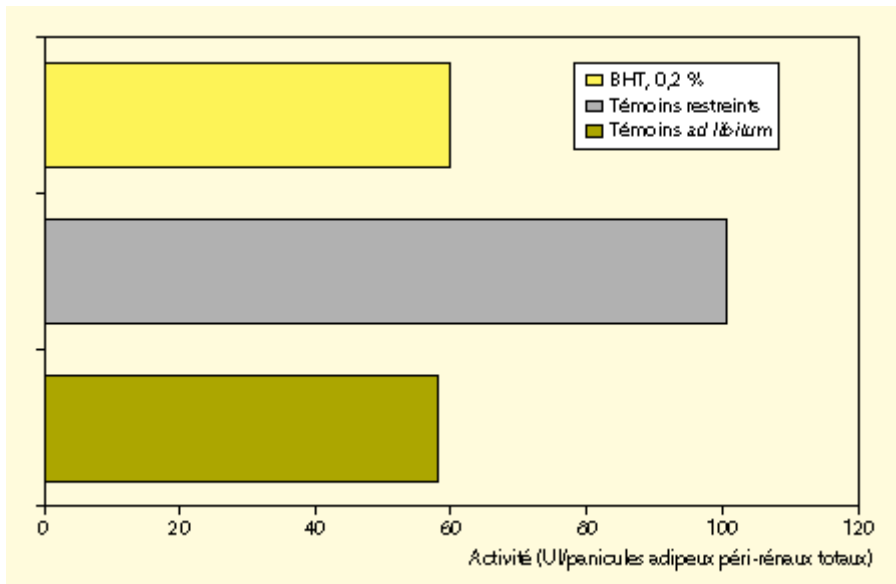


Figure 1. Effet du BHT sur l'activité de l'acétyl-CoA-carboxylase du tissu adipeux péri-rénal.



Figure 2. Affiche de 1987 de la Fédération des producteurs de porcs du Québec.

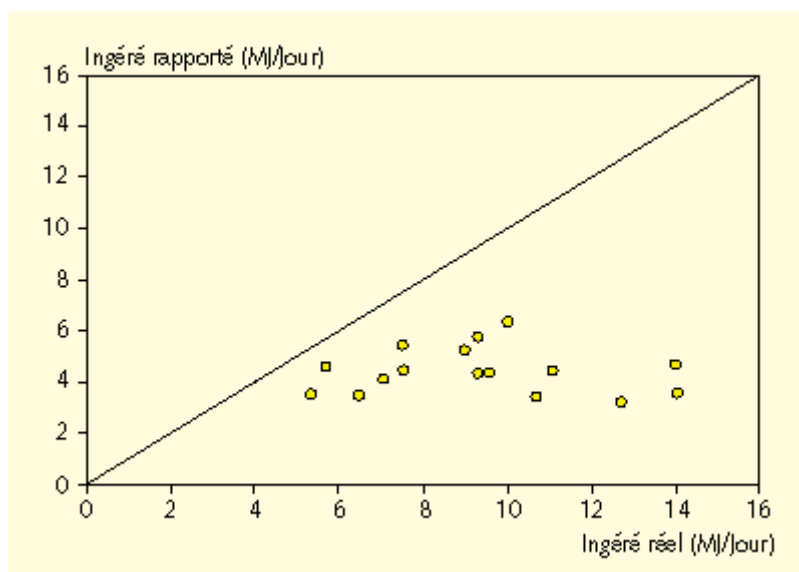


Figure 3. Comparaison des ingérés déclarés et des ingérés réels chez 16 sujets obèses (d'après Heymsfield et al. [4]).

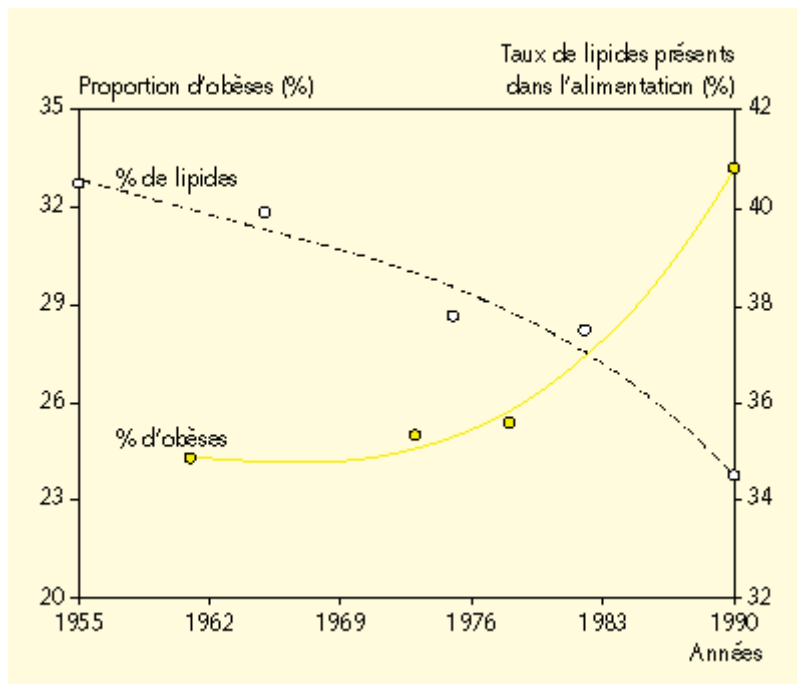


Figure 4. Évolutions comparées du taux de lipides présents dans l'alimentation et de la proportion d'obèses au sein de la population aux États-Unis entre 1955 et 1990 (d'après [7]).



Figure 5. Couverture de l'Express du 3 décembre 1992.

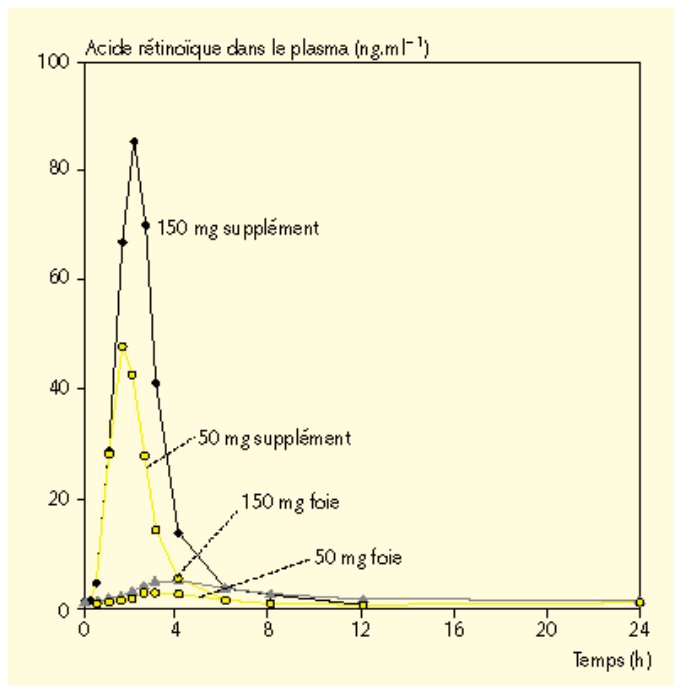


Figure 6. Effets des modes d'absorption (pilule ou tranche de foie) de 50 et 150 mg de vitamine A sur le taux d'acide rétinoïque dans le plasma sanguin de 10 volontaires sains (d'après [9]).

Acides gras	Lignée parentale Élite	Lignée A-GM	Lignée B-GM
16:0	10,1	6,3	6,6
18:0	3,2	3,7	3,6
18:1	14,7	84,6	84,9
18:2 (9, 12)	61,6	0,9	0,6
18:2 (9-15)	indélectable	0,8	0,7
18:3	9,5	2,4	1,9

Tableau. Soja génétiquement modifié de Dupont riche en acide oléique : comparaison de la composition en acides gras de deux lignées génétiquement modifiées par rapport à celle de la lignée parentale.