

## AOCS / NUTRITION 93e congrès de l'AOCS (Montréal, 5-8 mai 2002) : l'essentiel du programme nutrition

Oléagineux, Corps Gras, Lipides. Volume 9, Numéro 5, 283-9, Septembre - Octobre 2002, La filière

**Auteur(s)** : François MENDY, 4, rue du Calvaire, 92210 Saint-Cloud, France.

### ARTICLE

Cette année, le programme de la *Division of health nutrition* de l'AOCS (*American oil chemist's society*) présentait quelques particularités :

- une session en préambule du congrès, le 5 mai : « *Hot topic* » OCL (1999 ; 6, 4 : 295) : n-3 et santé mentale ;
- un symposium d'une journée à la mémoire de Mark Bieber « *Dietary fat, obesity and health, from theory to practice* » ;
- une journée commune avec l'ISSFAI (*Inter-national society for the study of fatty acids and lipids*) sur le thème « *Lipids and cardiovascular health* ».

En dehors de ces trois grand thèmes, trois demi-journées étaient réservées à deux thèmes majeurs et à des dossiers plus généraux :

- le thème « *Lipid modulation of gene expression* » était organisé par deux Français : Jean-Pierre Poisson et Michel Narce, de Dijon ;
- le thème « *Male fertility and lipid metabolism* » était organisé par S. de Vries, de Gand.

Ainsi, le programme était particulièrement riche.

Mais au-delà de cette constatation, l'impression ressentie au cours de l'année précédente se confirme. Quelque chose est en train de changer. Les « *Functional Foods* » avaient introduit une certaine « légèreté » sur le plan scientifique, particulièrement peut-être au niveau de la *Division Health and nutrition*. Certes, on est loin du coup d'arrêt brutal de la revue générale de l'*Am J Clin Nutr* 2002 ; 75 : 789-808 « *Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract* » C. Duggan *et al.*, mais l'ambiance générale se modifie lentement. Ainsi un *award* important était attribué à : Norman Salem Jr du NIH « *Docosahexaenoic acid : composition, metabolism and function in the nervous system* », Supelco/Nicholas Pelick Research Award.

De même, la médaille Schroepfer, sponsorisée par l'AOCS elle-même, était attribuée au Professeur G.F. Gibbons, d'Oxford « *From gallstones to genes : two hundred years of sterol research* » et le symposium « *Recent advances in steroid research* », organisé par la division biotechnologie, était d'une qualité exceptionnelle.

De ce foisonnement nous essaierons de retenir quelques idées générales ou données nouvelles importantes.

### **Acides gras en n-3 et santé mentale : « a hot topic »**

Ce thème avait déjà été très largement abordé au 91<sup>e</sup> Congrès de l'AACS à San Diego <sup>1</sup>. L'un des éléments les plus intéressants qui avait été amené (M. Maes *et al.*, Maastricht) était la chute du taux d'alpha-linolénique dans les esters de cholestérol chez les sujets déprimés.

Depuis A. Stoll, déjà présent à San Diego, a publié « *The role of dietary fatty acids play in depression and schizophrenia* ». A. Stoll est actuellement au laboratoire de recherches en psycho-pharmacologie à Harvard. Tout le symposium financé par Mead-Johnson était centré autour de ses travaux. Les mécanismes possibles de l'action des acides gras en n-3 seraient :

- l'inhibition partielle de la génération des seconds messagers dans le système PI (phosphatidylinositols), le blocage des canaux calciques, l'inhibition de la PKC, une altération de la fonction des récepteurs, une altération de la fonction des cytokines au niveau du système nerveux central, une compétition avec les AGHI (acides gras hautement insaturés) en n-6.

Sur des séries ridiculement petites, n = 14 pour les n-3, n = 16 pour l'huile d'olive, A.L. Stoll obtient une amélioration nette (p = 0,002) sur des sujets présentant des troubles bipolaires, avec une huile de poisson riche en n-3, au cours d'une étude en double aveugle de 4 mois.

Une courbe assez spectaculaire reliant la prévalence de la dépression postpartum à l'insuffisance de consommation de poisson dans 22 pays (Hibbeln 1999) a également été présentée.

L'élément actif semble être l'EPA, ce qui est en contradiction avec beaucoup d'études fondamentales et suggérerait un effet passant par une influence sur les diverses voies allant de l'acide arachidonique à ses dérivés oxygénés. Mais A.L. Stoll reconnaît lui-même que beaucoup d'études restent encore nécessaires si on veut arriver à une « *evidence-based medicine* » en ce domaine. Une étude sur 120 sujets, randomisée, en double aveugle, placebo-contrôlée, d'une durée d'un an vient d'obtenir un financement du NIH. L'alpha-linolénique, particulièrement en sn-2, étant transformé sans aucune difficulté, en EPA, les mêmes effets devraient être retrouvés avec cet acide gras sans les inconvénients de l'huile de poisson.

### **Métabolisme lipidique et fertilité masculine**

Ce symposium était organisé par S. de Vries, de Gand.

Ce thème « Métabolisme lipidique et fertilité masculine » est beaucoup plus ancien qu'on ne l'imagine. Il fut déjà abordé dans les années 1970, au moment de l'ère du tout-linolénique, et rejeté de façon critiquable. La sub-fertilité masculine touche 8 % de tous les couples et ce pourcentage a doublé au cours de la dernière décade (F. Comhaire *et al.*, Gand).

Le principal acide gras hautement insaturé (AGHI) des phospholipides du sperme du coq est le C22:4n-6, celui des phospholipides du sperme du porc, le C22:6n-3 (36,4 %), suivi du C22:4n-6 (30,2 %) (B.K. Speake *et al. Scottish Agricultural College*). Le contenu en DHA des spermatozoïdes humains varie

selon les différents stages de la maturation, diminuant des phases immatures à la phase mature (- 250 %). Le contenu en DHA était positivement corrélé avec la production d'espèces d'oxygènes réactifs (ROS) et le niveau de lésions de l'ADN dans des sous-fractions. Un contenu élevé en DHA est ainsi associé avec des dommages peroxydatifs augmentés, une perte de l'intégrité membranaire, et des altérations de l'ADN (M. Ollero, J.G. Alvarez, *Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, États-Unis*).

Mais si trop de DHA peut nuire, une quantité insuffisante est également préjudiciable. Des exemples d'individus normozoospermiques montrent que les AGPI (acides gras poly-insaturés) représentent 34 % des acides gras des PL (têtes des spermatozoïdes) ou 25,6 % (queues des spermatozoïdes), et le DHA représente 60 % des AGPI. Dans des cas d'oligozoospermie, ce taux diminue de façon significative ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ). Le rapport n-6/n-3 s'élève dans les cas d'oligozoospermie, d'asthénozoospermie ( $p < 0,001$ ) (A. Zalata, A. Christophe, F. Comhaire, Université de Mansoura, Égypte, et Gand, Belgique).

Ces mêmes auteurs ont conduit une étude prospective sur 21 sujets subfertiles. Plusieurs caractéristiques du sperme (concentration, vitesse, motilité) ont été étudiées. La concentration spermatique était positivement corrélée avec l'ingestion d'ALA ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,01$ ), négativement avec l'ingestion de C20:5n-3 ( $r = - 0,48$ ,  $p < 0,05$ ), C22:6n-3 ( $r = - 0,55$ ,  $p < 0,01$ ), et avec la somme EPA + DHA ingérée ( $r = - 0,66$ ,  $p < 0,001$ ). En revanche, la concentration spermatique est corrélée positivement avec la fraction de DHA dans les PI des spermatozoïdes ( $r = 0,3$ ,  $p < 0,05$ ).

Comme dans d'autres situations, une suprématie du DHA d'origine endogène sur le DHA d'origine exogène apparaît. Ce travail était confirmé par un autre travail de J. Conquer et Tekptey Université de Guelph, Canada). La supplémentation en DHA exogène chez 28 sujets asthénozoospermique (400 à 800 mg de DHA/j, 3 mois) n'affecte pas l'incorporation de DHA dans les PI des spermatozoïdes, non plus que leur mobilité. Le seul résultat obtenu est une diminution du C22:4n-6 au niveau du liquide séminal.

Ces derniers résultats sont valables chez l'homme, il est possible que d'autres espèces de mammifères soient moins exigeantes, ou présentent des besoins différents.

Pour A. Maldpan *et al.* (J.S.R. Clover, UK), le DHA de l'huile de thon améliore la fertilité chez le porc. En revanche les spermatozoïdes des poulets, malgré un enrichissement du régime en n-3, restent riches en n-6 (E. Blesbois *et al.* INRA, France), essentiellement en adrénique (C22:4n-6) (S. Cerolini, Milan) et les AGHI en n-9 semblent jouer le même rôle chez le dindon (E. Blesbois *et al.*, INRA).

## **Nutrition et santé problèmes généraux**

Sous cette rubrique sont regroupées des communications qui n'ont pas trouvé de place dans les séances thématiques.

Au cours d'un travail : « *Effet du mode d'administration (Oral IV, intra-péritonéal) sur la distribution 1-14C-alpha-linolénique sur divers tissus chez le rat* ». Attar-Bashi et A. Sinclair (RMIT University, Australie) ont mis en évidence un fait nouveau, mais soupçonné, une concentration du produit

marqué au niveau de l'épidyme et des testicules chez le rat. Il existe quelque biais dans l'expérimentation, à l'exception de la voie IV, mais ce fait peut-être retenu.

A. Berger, V. Di Marzo, S. Innis, G. Crozier (Centre de recherches de Nestlé, Institut de chimie moléculaire de Interesse, Italie et Université de British Columbia, Canada) se sont intéressés à un phénomène découvert par les pharmacologues, il y a une dizaine d'années. Parmi les ligands des récepteurs cannabinoïdes (CB), on connaît les N-arachidonoyl-éthanolamines (NAES) et le Sn-2-arachidonoylglycérol. Les porcelets nourris à  $\pm 0,4\%$  de C20:4n-6 + 0,3 % de DHA (g/100 g FA) ont une augmentation spectaculaire au niveau des homogénats de cerveau du 20:4n-6NAE (4 fois), du 20:5n-3 NAE (5 fois) et du 22:6n-3 NAE (9-10 fois). Une série de tests mettent en évidence un effet anxiolytique (type clobazam). Pris ensemble, ces résultats suggèrent que les effets anxiolytiques attribués à l'AA et au DHA peuvent être médiés par leur conversion aux NAE correspondants qui à leur tour, se lient aux récepteurs cannabinoïdes.

Un très important travail du département de pathobiologie de Toronto, du Laboratoire de recherche sur les lipides du St. Michael's Hospital, du *Terence Donnelly Heart Center* du St. Michael's Hospital, du département Banting et Best de Recherche Médicale de Toronto, et du Département de pharmacologie de l'Université de Michigan aux États-Unis (Z. Ahmed, S. Babaei, A. Kuksis, D. Dragonov *et al.*) « *Oxidized HDL induces monocyte chemotaxis and adhesion to human endothelial cells by fragmented linoleyl and arachidonoyl phosphatidylcholines while paraoxonase-1 inhibits these activities* » met fin semble-t-il à quelques controverses. Les faits obtenus démontrent que :

- les HDLs peuvent être une source de phospholipides oxydés bioactifs ;
- les fragments des PL oxydés avec un 9-carbone aldéhyde ou acide ( $p < 0,001$ ), un 5-carbone aldéhyde ou acide ( $p < 0,001$ ) induisent adhésion monocyttaire et chémotaxis ;
- la paraoxonase-1 présente dans les HDLs inhibe efficacement l'activité de ces produits d'oxydation des phospholipides.

L'une des communications de ce symposium posait le problème le plus difficile à résoudre pour les années à venir, or, il intéresse 20 % de la population « *determination of dietary carbohydrate to fat level that will minimize hepatic triglyceride synthesis in diabetic and insulin resistant states* » (honorel student award winner), E.A. Ryan, M.A. French, M.T. Clandinin *et al.* (Université d'Alberta, Canada). La question qui se pose est de savoir si un apport élevé de AGM peut réduire les niveaux de triglycérides sériques chez des sujets insulino-résistants, en diminuant la synthèse *de novo* des triglycérides des VLDLs, synthèse favorisée par les régimes trop riches en glucides. Cette étude a été réalisée chez 28 sujets contrôles et 28 sujets diabétiques, durant 3 périodes de 3 mois en cross-over. Chez 19 sujets, le remplacement de 5 % de l'apport énergétique d'origine glucidique par des AGM diminuait les taux de triglycérides sériques.

Sur ces courtes périodes, un apport d'acide oléique de 20 % de l'énergie baisse le taux de triglycérides sériques sans augmenter le taux de LDL, ni diminuer le taux de HDL. Mais les auteurs reconnaissent que les mécanismes qui contrôlent ces faits doivent être soigneusement explorés avant d'aboutir à des conclusions plus définitives.

Le dernier exposé de cette séance « *Comparison of CLA diet and fish oil diets on cholesterol metabolism in the hamster* » J.G. Martin, G. Lutton *et al.* (Laboratoire de physiologie de la nutrition, Université Paris Sud) soulève le problème de la différenciation de l'acide ruménique (G18:2n-7trans,9cis) parmi les CLAs. Ruménique à 0,5 % ou CLA (50 % ruménique, 50 % 10tr-12c) au taux de 1 %, élèvent significativement le LDLr, les protéines-ligands des HDLs SR-B1 et HB2 au niveau du foie. En présence d'huile de poisson, seul l'effet sur les protéines ligands des HDLs est retrouvé. Un effet faible mais significatif d'insulino-résistance apparaissait seulement avec le groupe CLA mais non avec le ruménique ou l'huile de poisson. Le problème de l'insertion du ruménique (G18:2n-7trans, 9cis) parmi les acides gras insaturés jouant un rôle physiologique se précise de plus en plus.

La communication affichée de E.A. Emken, R.O. Adlof, G.J. Nelson *et al.* « *Effect of dietary CLA on metabolism of isotope-labeled oleic, linoleic, and conjugated linoleic acid isoler in adult women* » amène des éléments dans ce sens. L'utilisation d'esters éthyliques amène quelque biais, mais reste pour l'instant le moyen le plus simple. Les 2H-CLA isomères ne sont pas métaboliquement équivalents. Les considérer comme un ensemble est très critiquable sur le plan scientifique. Ainsi, il y a une incorporation deux à trois fois plus importante de l'acide ruménique (9c, 11 tr-18:2-d-6) *versus* le 10tr, 12c-18:2d4 dans les esters de cholestérol. La transformation de ces diènes conjugués en dérivés supérieurs désaturés et allongés est faible, du moins dans le cas d'esters éthyliques.

### ***Lipid modulation of gene expression***

Ce symposium remarquablement organisé par deux Français, Jean-Pierre Poisson et Michel Narce de Dijon, mérite un dossier d'OCL, tant il constitue une réelle approche de ce problème. Bien souvent ce domaine est traité en France de très haut, particulièrement sous l'étiquette « Génomique et lipides ».

Mais sans aller sur les voies du 4<sup>e</sup> millénaire, il est évident qu'il est déjà loisible d'appréhender l'effet « dramatique » des acides gras polyinsaturés sur l'expression de gènes, par la régulation de familles de facteurs de transcription : PPARs, LXRs, HNF-4 et SREBP (*sterol-regulatory binding proteins*), sur la régulation de gènes d'enzymes clés comme la stéaroyl-CoA désaturase (SCD1).

L'équipe de A. Berger a montré également d'étonnants résultats au niveau d'hippocampes de souris (303 gènes). Il semble que beaucoup de facteurs de transcriptions modifiables par les acides gras polyinsaturés du régime restent encore non décrits.

L'ensemble de ces travaux est important et probablement plus proche d'applications pratiques qu'on ne pouvait le prévoir au premier abord. L'amélioration des connaissances sur la régulation endocrino-métabolique de la SCD1 est essentielle pour au moins les 20 % de la population que constituent les sujets présentant des troubles de la régulation insulinique, une insulino-résistance, un prédiabète.

### **Effet de la structure des triglycérides sur le métabolisme des lipides**

Six communications traitaient de ce sujet qui devient incontournable. Deux travaux sur l'absorption de C.E. Hoy *et al.* (Danemark), P. Tso *et al.* (Univ. de Cincinnati) ont confirmé des données connues.

Le sujet qui intéresse de nombreux médecins est de savoir si réellement des triglycérides peuvent être naturellement, ou par voie de synthèse, structurés de façon à diriger des acides gras vers une oxydation hépatique (à visée énergétique) ou vers des utilisations extra-hépatiques non énergétiques.

L'équipe de B. Bistran à Harvard a montré, qu'utilisé, par voie entérale, les triglycérides structurés démontrent une meilleure absorption lipidique spécifique, une meilleure tolérance gastro-intestinale en situation de soins intensifs, et a amené la preuve qu'ils pouvaient être un excellent véhicule pour les acides gras en n-3, et tous autres acides gras que l'on voulait diriger vers une utilisation précise.

Dans le domaine de la biodisponibilité, l'intérêt de la position en sn-2 devient de plus en plus reconnu. Mais avec certains acides gras saturés ceci peut représenter un inconvénient.

K. Yli-Jokipi, H. Mykhanen *et al.* (département de biochimie et chimie des aliments, Université de Turku, département de nutrition clinique, Université de Ku, Finlande) se sont intéressés à ce problème.

« *Effects of lard and modified lard on chylomicron triacylglycerol structure and postprandial lipid response.* » Le stéarique et le palmitique sont mieux absorbés s'ils sont situés en sn-2 plutôt qu'en sn-1 ou sn-3, mais dans ce cas ils ralentissent le temps d'épuration post-prandiale. Ces phénomènes ont été décrits chez l'animal. Or, l'augmentation et la durée de la lipémie post-prandiale sont un facteur de risque indépendant pour les maladies coronariennes.

Une étude a été réalisée chez des volontaires sains, en double aveugle et en *cross-over*. Les résultats prévisibles ont été retrouvés sur une étude de huit heures post-prandiale. Les informations sur le régio-isomérisme des Tgs au niveau moléculaire ont été obtenus par une méthode efficace de « *tandem mass spectrometric* » (MS/MS).

### **Symposium à la mémoire de Mark Bieber : apports lipidiques, obésité et santé - de la théorie à la pratique - « *Does fat make you fat ?* »**

Mark Bieber est décédé en 2001. Très forte personnalité, il avait présidé ces dernières années deux mémorables symposiums de l'AOCS, traquant férocement, de sa voix puissante tout le langage politiquement correct :

- 1999 : « *does dietary fat make you fat* » ? (le gras vous rend-il gras ?)<sup>2</sup> ;

- 2000 : « que choisir AGMI, AGPI, dans la gestion du risque cardio-vasculaire ? ou ni saturés, ni monoinsaturés, ni polyinsaturés ?<sup>3</sup> .

Depuis 1999, il était secrétaire du *Governing Board* de l'AOCS.

Neuf conférenciers connus invités, un livre à paraître : cette journée aurait pu être essentiellement académique. En fait, par moment, l'esprit de Mark Bieber semblait souffler.

Pour J.-P. Flatt (University of Massachusetts), l'augmentation récente de prévalence d'obésité peut être reliée à une tendance à maintenir habituellement des taux de glycogène à un taux faiblement plus élevé que dans les époques précédentes. Cela conduirait à une expansion de la masse grasse nécessaire pour maintenir des taux d'oxydation lipidique proportionnés aux apports lipidiques (c'est une régulation à long terme, car à court terme la consommation de matières grasses par elle-même n'induit pas une oxydation lipidique augmentée). De même, une diminution de l'activité physique peut être impliquée en partie en augmentant la masse grasse, en partie en diminuant moins

qu'auparavant la diminution du glycogène entre les repas. Ainsi, le nombre d'heures passées devant la télé ou devant un écran d'ordinateur sont corrélées avec l'accumulation de graisse chez l'enfant.

Sur le long terme, la régulation des ingestats est si fine qu'il est très difficile d'en acquérir une réelle compréhension.

L'exposé de F. Hu (Harvard) à propos d'une étude chez 19 478 hommes montre cette fois chez l'adulte également une corrélation avec le nombre d'heures passées devant la télévision et le fait de consommer des aliments ou boissons entre les repas. Sur un suivi de quatre ans, les hommes qui augmentaient leur dépense physique, diminuaient les heures devant la télévision cessaient de grignoter entre les repas, perdaient une moyenne de 1-4 kg, alors que les témoins prenaient une moyenne de 1-4 kg.

Pour A. Drewnoski (University of Washington), c'est la densité énergétique de la diète américaine qui serait responsable plutôt que le contenu en lipides. Il existe très peu d'études sur la densité énergétique totale d'un régime. Mais les aliments à densité énergétique élevée tendent à avoir meilleur goût, et s'adaptent mieux aux modes de distribution moderne des aliments.

À nouveau comme le décrivait J.-P. Flatt, ce sont les aliments à haute densité énergétique glucidique consommés entre les repas qui sont les plus dangereux.

Pour D.S. Ludwig (Directeur du Programme obésité du Children's Hospital, Boston) :

- la perte de poids sur des régimes pauvres en graisse est modeste de façon caractéristique dans la nature ;
- les études prospectives épidémiologiques n'ont pu démontrer de façon consistante que ceux qui mangent le plus gras sont plus lourds que ceux qui mangent le moins gras ;
- la prévalence de l'obésité s'est élevée de façon spectaculaire sur les trente dernières années alors que la diminution de la consommation de lipides exprimée en % de l'énergie totale apparaissait de plus en plus significative.

En même temps que la consommation de matières grasses diminuait, la consommation de glucides augmentait et particulièrement d'aliments à haut index glycémique...

Certes, opposé à ces quatre auteurs, J.C. Peters (Procter and Gamble) a défendu la théorie de la responsabilité des graisses du régime dans « l'étiologie de l'obésité et de l'explosion de l'obésité ces dernières années et en contrepoint l'intérêt de l'Olestra, substitut de la matière grasse, non absorbable, non calorique »...

Mais ce même exposé avait donné lieu en 1999 <sup>4</sup> à une très violente controverse avec R.J. Stubb du *Rowett Research Institute*, se basant sur des études à moyen ou long terme et récusant les modes lancés sur des études à court terme.

Il semble que l'apparition d'études sur de plus longues durées, regroupant des effectifs plus importants, permettent de plus en plus difficilement de soutenir la thèse développée par J.C. Peters.

Enfin, on pouvait s'étonner que le volant endocrino-métabolique, qui pourtant prend de plus en plus d'importance, ait été ignoré durant cette première partie du symposium.

La deuxième partie avait pour thème : les « *emergency areas* » regroupant les diacylglycérols, les CLA, le calcium et le protéines laitières (*what does works or doesn't work in the clinical management of obesity*).

Les diacylglycérols étaient défendus par B.D. Flickin (*Archer Daniels Midland Company*). Il s'agit d'une huile contenant 80 % de diacylglycérols dont 70 % étaient sous la forme 1,3 DAG. L'augmentation post-prandiale des *remnants*, chez l'homme avec ce produit semble moins importante qu'avec une huile habituelle. Les études les plus longues portent actuellement sur 16 semaines, n = 38, au Japon, sur 5 mois, n = 127, aux États-Unis. Il semblerait que la consommation de DAG produise une augmentation de la dépense d'énergie par augmentation de l'oxydation hépatique.

Le travail « *CLA and body weight regulation in humans* » présenté par B. Vessby *et al.* (University Uppsala, Suède) était particulièrement intéressant. Ces auteurs ont réalisé une série d'études chez l'homme avec un mélange d'isomères CLAs, et un 10trans, 12cis CLA purifié, analysant les effets anthropométriques, les effets sur le métabolisme lipidique et glucidique, sur les marqueurs de peroxydation lipidique, sur des facteurs endocriniens et proinflammatoires.

Le 10trans, 12cis CLA qui n'est en rien un produit naturel, à l'inverse du ruménique (C18:2,9cis:11trans), déclenche des anomalies significatives de la sensibilité insulino-périphérique, aussi bien que du glucose sanguin et des taux de lipides sériques. De plus, il élève remarquablement des signes de peroxydation lipidique (augmentation des isoprostanes...).

L'intérêt du travail de M.B. Zemel (University of Tennessee) « *The metabolic shift : calcium D products and weight control* » est de poser sérieusement la question du rôle de l'insulino-résistance, et du rôle du calcium intracellulaire dans l'obésité. L'augmentation du calcium intra-cellulaire favorise la stimulation de l'expression du gène lipogénique, de la lipogenèse et, la diminution de la lipolyse. Le modèle d'obésité animale due au gène Agouti semble parfois très proche de certaines obésité humaines, au moins de certaines de celles apparaissant dans l'enfance.

À partir de souris transgéniques exprimant le gène Agouti, les auteurs ont pu montrer que des régimes bas en calcium stimulant (par le biais de l'augmentation du calcitriol) l'entrée du calcium dans l'adipocyte accélèrent les gains de poids et la lipogenèse. À l'inverse, des régimes à teneur élevée en calcium inhibent la lipogenèse, et accélèrent la lipolyse... À partir de ces faits les auteurs tirent, selon un rythme un peu accéléré, des conclusions sur le rôle important des produits laitiers dans la prévention et le traitement de l'obésité. Il semble en effet nécessaire qu'au préalable le rôle, de l'insulino-résistance, des systèmes contrôlant sur le plan nutritionnel le calcium intra-cellulaire, des effets pléiotropiques des inhibiteurs calciques utilisés dans le traitement de l'hypertension soient mieux étudiés.

Le dernier thème : « *What works or doesn't work in the clinical management of obesity ?* » aurait soulevé une sérieuse polémique sous la présidence de Marc Bieber. Et c'est dommage.



Il semble que, dans tous les pays, la communication ait du mal à quitter ses habits du xx<sup>e</sup> siècle pour revêtir ceux du xxi<sup>e</sup> siècle. Ainsi le message pour « *healthy people 2010* » semble difficile à mettre au point. Il devra être « *racially and ethnically correct* ».

Les recommandations de S. Rowe (Président *International Food Information Council*) méritent d'être relevées : « ... *How science communications and health advice can be tailored for specific audiences... and, importantly, how scientists themselves can help the media understand and position research in order to minimize consumer confusion.* »

À l'évidence, l'excès de poids est un grand marché pour le monde de la communication, mais l'obésité est une maladie chronique qui ne peut être envisagée de la même manière.

### **Lipides et maladies cardiovasculaires**

Le 5<sup>e</sup> Congrès de l'ISSFAL (*International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids*) ayant lieu à Montréal du 7 au 11 mai 2002, une journée commune avait été organisée avec la *Health and Nutrition Division II* de l'AOCS.

Cette journée a regroupé 16 conférences et 54 communications affichées. Nous ne retiendrons que l'essentiel de cette journée du 8 mai.

Pour W. Willet (Harvard) « *Unsaturated fat acids in the prevention of chronic disease* », il existe maintenant une « *conclusive evidence* » qu'un apport d'acides gras en n-3 à très longue chaîne d'origine marine peut réduire le risque de maladie coronaire. L'effet provient d'abord de la réduction de la mort subite de l'adulte, probablement par une réduction de la survenue de fibrillations ventriculaires. « *Substantial evidence also suggests that increasing intake of  $\alpha$ -linolenic acid will have similar effects.* » Jamais W. Willet n'était allé aussi loin. Il ne lui reste qu'à reconnaître la supériorité de l'alpha-linolénique en sn-2 (60 à 65 % dans l'huile de colza, 28 à 30 % dans l'huile de soja).

Mais les acides gras en n-6 sont aussi bénéfiques sur le plan cardio-vasculaire... « *the ratio of n-3 to n-6 does not appear to be related to risk of coronary disease and efforts to raise this ratio by reducing n-6 fatty acid intake are likely to increase mortality* ». Enfin, « *abundant epidemiologic evidence indicates that n-6 fatty acid intake is unrelated to cancer risk within the range of present US diet* ». Par ailleurs, W. Willet a également très nettement pris position dans le domaine des trans : « ... *intake of trans-isomers increases risk of coronary heart disease much more strongly than does saturated fat and also appears to increase risk of type 2 diabetes* ».

Plusieurs exposés ont été présentés sur le risque vasculaire chez les Inuits (E. Dewailly) et les problèmes de santé chez les Inuits (M. Grey). Comme on le sait depuis longtemps, ces peuplades consommaient essentiellement de la viande de mammifères marins et non de la chair de poisson. En 1997 et 1999, dans l'Arctique canadien, l'apport en lipides est de  $32 \pm 0,3$  % de l'énergie totale. La quantité moyenne consommée d'acides gras en n-3 est de 2,1 g/j pour les femmes, et de 2,7 g pour les hommes (L. Chan *et al.*).

Ce type d'alimentation riche en n-3 semble augmenter la longueur de la gestation de quelques jours (B. Deperthes *et al.*). Et ceci était confirmé par une étude de S. Carlson *et al.* (Université de Kansas

*Medical Center, Medical Research Center, South Africa, Aqual Clinical Res. Serv. Inc. États-Unis) « A randomized clinical trial of docosahexaenoic supplementation during the third trimester of pregnancy and pregnancy outcome ». Cette étude montre une augmentation de la durée de gestation de 6 jours quand l'apport en DHA était augmenté d'approximativement 100 mg/j durant le dernier trimestre de la grossesse.*

Une communication importante, dans ce cadre d'épidémiologie comparative, venait compléter l'exposé de W. Willet « *n-3 PUFA and thrombosis in Greenlanders* » de H.S. Pedersen W.P. Newman *et al.* (*Center for Artic-Environmental Medicine, Greenland et, Louisiana State University Health Science, États-Unis*). Les auteurs ont examiné de 1990 à 1994 102 artères coronaires, 102 aortes et fragments de tissus adipeux pré-rénal prélevés au cours de 102 autopsies de Groenlandais. Au-dessous de 58 ans, aucune thrombose n'était relevée dans la coronaire gauche antérieure (LAD) au niveau de l'aorte abdominale. Des thromboses étaient retrouvées au niveau de la coronaire (LAO) chez dix sujets âgés de 58 ans à 77 ans (6 hommes, 4 femmes) et ces sujets avaient des taux significativement plus bas de n-3 (1,26 % *versus* 1,71 %,  $p = 0,023$ ) au niveau du tissu adipeux, comparés au groupe de 52 sujets de 58 ans ou plus sans thrombose au niveau des coronaires. Au niveau de l'aorte abdominale, 14 cas (58-83 ans) (10 hommes, 4 femmes) avaient des thromboses avec une moyenne de n-3 au niveau de tissu adipeux de 1,61 %, *versus* 1,92 % dans les cas de non-thromboses ( $p = 0,179$ ).

De même, comparée aux Caucasiens de l'Alaska, la survenue des thromboses aortiques chez les Groenlandais peut être reculée de 20 ans (9 sur 86 Inuits de 58 ans ou plus, 22 sur 101 Caucasiens de 38 ans ou plus). La rareté des maladies ischémiques cardiaques chez les Groenlandais peut être partiellement due à des effets anti-thrombotiques des AGPI en n-3.

Une réflexion sur un index thérapeutique pour les AGPI en n-3 était proposée par G. Mulvald (*Center for Artic Environmental Medicine, Greenland*) « *n-3 PUFA and stroke in Greenland. The therapeutic index for n-3 PUFA* ». Au cours des études autopsiques réalisées en 1990-4 chez les Groenlandais, le ratio n-6/n-3 au niveau du tissu adipeux était de 4,8/1. Dès 1970 Bang et Oyberg avaient remarqué l'existence d'une diathèse hémorragique chez cette population. La rareté des accidents thrombotiques pouvait ainsi être expliquée par une diminution substantielle de l'aggrégabilité plaquettaire. Mais les études autopsiques ont montré que les hauts niveaux de n-3 AGPI constituent un facteur de risque, indépendant de l'âge et de l'hypertension, des accidents hémorragiques cérébraux-vasculaires. Dans l'étude des 4 cas individuels d'accidents cérébrovasculaires hémorragiques *versus* les 26 cas exempts, le taux de DHA était significativement plus haut, tandis que les sommes totales de n-3 AGPI et EPA étaient plus hautes mais pas significativement. De même, en étudiant les artères coronaires, une relation entre un haut niveau de n-3 AGPI et des lésions hémorragiques des tuniques artérielles était retrouvée.

Si les deux tiers de ce symposium constituaient une remise en ordre de données d'épidémiologie comparative, certes connues, mais assez systématiquement ignorées par certains milieux, le dernier quart avait pour objet des analyses plus prospectives.

« *Phytosterols and human lipid metabolism* » P.J. Jones (*School of Dietetics and Human Nutrition, University McGill, Montréal*). Bien que des études préliminaires indiquent que les phytostanols étaient préférables aux phytostérols, actuellement, pour l'opinion courante, les deux ont une activité

équivalente. Des taux de 600 à 700 mg/j, rencontrés dans certaines alimentations traditionnelles sous forme de phytostérols, ont certainement un intérêt.

« *Emerging and future issues surrounding use of sterols and stanols include assessment of adequacy of fat soluble vitamin status, as well as determination of any estrogenic or other deleterious action.* »

« *PUFA and antioxidants and the cardiovascular system : food, supply vs pharmaceutical treatments* » C. Galli (Milan). Les acides gras polyinsaturés, particulièrement en C20 et au-dessus, les antioxydants naturels, jouent des rôles essentiels. Leur rôle biologique clé a entraîné leur utilisation sous forme de médicaments ou de suppléments donnés isolément. Or, très souvent, les études cliniques menées avec ces nouveaux produits ont montré des résultats moins favorables que ceux que laissaient prévoir les données épidémiologiques correspondant à des apports alimentaires en ces nutriments. Ainsi, les études humaines ont montré que la biodisponibilité des acides gras en C20 et C22 n-3 donnés sous forme de capsules est définitivement moins grande que celle des mêmes acides gras amenés sous forme de chair de poisson. De même, la biodisponibilité des composés phénoliques de l'huile d'olive est beaucoup plus grande que celle des extraits. Au-delà même de la biodisponibilité, il peut y avoir des phénomènes de synergie, de modalités d'interactions qui expliquent que quelques portions de poisson par semaine peuvent être aussi protectrices que des apports élevés de C20 et C22n-3 amenés sous forme pharmaceutique. Et il en est de même pour des antioxydants.

L'exposé de R.M. Joss (Queens University, Canada) mettait l'accent sur la graisse intra-abdominale et le risque de maladie cardiaque. Depuis le document de l'OMS de 1997, le problème de l'obésité devient une préoccupation mondiale. Mais le syndrome pluri-métabolique centré autour du phénotype obésité abdominale, est particulièrement important. Il doit être séparé du reste. Il s'agit d'un syndrome endocrino-métabolique qui commence très jeune, est particulièrement dangereux sur le long terme. Pouvant toucher environ 20 % de la population à des degrés divers, il rend difficile la conception de programmes globaux nationaux de santé, qui doivent obligatoirement en tenir compte. Il est impossible de proposer à toute une population un programme qui serait inadapté pour 20 % de cette population.

Le dernier exposé, « *Perinatal n-3 fat acid supply and blood pressure in adults* » A.J. Sinclair, R.S. Weisinger (Department Food Science, RMIT University Howard Florey Institute of Experimental Physiology and Medicine, Australie) était intéressant à plus d'un titre. Il reprend un travail de R.S. Weisinger *et al.* publié dans *Nature Medicine* 2001 ; 7 : 258-9. Ce travail montrait pour la première fois qu'un apport de n-3 très tôt dans la période de développement affecte la pression sanguine plus tard dans la vie. Une déficience modérée en n-3 dans la période péri-natale avait pour conséquence l'installation d'une hypertension, des anomalies dans la composition en acides gras du cerveau, en dépit d'un retour à un apport normal en n-3 avant l'installation de l'hypertension. De façon significative, les animaux élevés avec le régime carencé en n-3 avaient aussi des anomalies dans la régulation de leur consommation d'eau et de sel. Plusieurs mécanismes ont été évoqués : changement de l'expression de gènes, altérations dans le comportement biophysique membranaire, changement dans certains systèmes de régulation au niveau du cerveau.

Ainsi, les processus de maintenance se mettent en place dès les premiers jours de la vie.

Finalement ce symposium en demi-teinte a été l'occasion de rappels en demi-teinte d'avertissements graves, certes énoncés depuis quatre à cinq ans mais que l'air du temps amenait à occulter sans cesse.

Face à ces exposés très contrôlés, les 54 communications représentaient une efflorescence dans toutes les directions. Les plus intéressantes encore très préliminaires, ou en cours de publication, ouvrent des voies très intéressantes pour le futur :

- polymorphismes de l'Apo CIII,
- interaction DHA et cardiotoniques, comme l'ouabaine,
- rôle des acides gras érythrocytaires,
- effets synergiques des acides gras en n-6 et en n-3, conversion de l'alpha linoléique de l'huile de lin en ses dérivés supérieurs, corrélation négative entre le gamma linoléique (n-6), le dihomogammalinoléique (n-6) au niveau du cordon ombilical et le taux d'insuline à jeun et l'insulino-résistance chez le garçon de 7 ans (P. Rump, G. Hornstra, C. Popp-Snijders, R.J. Heine).

### **Acquisitions récentes dans les recherches sur les stéroïdes**

L'ISSFAL a exclu d'une façon générale de son champ d'action les stéroïdes, sauf incidemment. En revanche, il s'agissait il y a quelques années d'un sujet important à l'AOCS, et à ce club des stéroïdes apparaissaient certains des meilleurs chimistes organiciens connus. Le développement de la *Health and Nutrition Division* avait repoussé dans l'ombre les études sur les stéroïdes. Finalement à l'occasion de la remise de la médaille Schroepfer au Professeur G.F. Gibbons (Université d'Oxford, Royaume-Uni), c'est un vrai symposium regroupant seize conférenciers qui a été organisé par la division biotechnologie de l'AOCS. À ce symposium peut être rattachée une remarquable conférence plénière de P. Beachy le 9 mai à l'ISSFAL.

Nous essaierons de résumer quelques-unes des idées directrices des quatre conférences qui nous ont paru majeures, et de la conférence de P. Beachy.

« *Regulation of cholesterol biosynthesis* » de G.F. Gibbons (University of Oxford, Royaume-Uni).

Le cholestérol joue un rôle majeur dans la maintenance de l'efficacité optimale d'une membrane, et les changements dans son rythme de synthèse sont souvent coordonnés avec la régulation d'autres voies métaboliques, particulièrement celles conduisant aux acides gras. Il existe une série de mécanismes compensatoires pour conserver une constance au flux de cholestérol. GF Gibbons a ainsi présenté un fascinant modèle de « *metabolic control analysis* » (MCA) régulant l'efficacité fonctionnelle de l'expression génique.

Les oxystérols physiologiques, décrits par A. Kandush et G. Schroepfer, sont reconnus maintenant comme jouant un rôle majeur dans l'homéostasie cellulaire du cholestérol. Mais ils jouent aussi un rôle extrêmement important dans la régulation d'autres voies métaboliques. Enfin, G.F. Gibbons a analysé les principales étapes métaboliques insulino-dépendantes dans cette régulation. Cette conférence a été un grand moment de ce congrès. Nous savions depuis les années 1970-1980 qu'en situations de soins intensifs, chez des malades graves, dénutris graves, l'augmentation de la cholestérolémie de 1 g à 1,4 g signifiait clairement une chance de survie (série de 350 cas, E. Levy in *Réanimation entérale*, E. Levy, C. Ricour, P. Hecketsweiler, F. Mendy, Colloque Inserm 1977). Ces cas

cliniques ne rentraient absolument pas dans les modèles de métabolisme du cholestérol, dominants à cette époque. Il s'agissait d'un cas typique de « dissociation cognitive » selon l'expression de W. Lands. Or, ils s'intègrent parfaitement dans le modèle de G.F. Gibbons.

En 1989 (Journées de Diabétologie 1989 : 203-12), L. Monnier, B. Descomps, C. Colette, A. Crastes de Paulet, F. Mendy et J. Mirouze publiaient un travail sur l'effet de l'insuline sur le métabolisme hépatique des lipides chez le diabétique sur la synthèse hépatique de la 25-OH<sup>1</sup> vitamine D (stéroïde particulier), du cholestérol, sur la désaturation des AGPI en n-6 (Prix Apollinaire-Boucharlat). Par rapport aux oppositions traditionnelles acide linoléique et cholestérol, cela apparaissait comme quelque chose d'incestueux, sauf pour les biochimistes fondamentaux.

Au cours des années 1900 il fut prouvé que le syndrome de Smith-Lemli-Opitz caractérisé par des dysmorphies faciales graves, des syndactylies et des anomalies des organes génitaux était dû à une anomalie de l'une des dernières étapes de la synthèse du cholestérol.

Dans une étonnante conférence plénière « *Cholesterol and hedgehog signaling* » P. Beachy (Johns Hopkins University) a présenté des documents très nouveaux. On sait que la quasi-totalité du cholestérol cérébral est synthétisée *in situ*. Or, d'une plante connue des Indiens, des chimistes ont pu isoler une amine, aussitôt appelée cycloamine. Celle-ci est capable de passer la barrière hémato-cérébrale et d'inhiber la synthèse de cholestérol au niveau du cerveau. À dose relativement élevée, la cycloamine crée, chez l'animal d'expérience, de véritables « cyclopes ». Le mythe du cyclope reposait donc sur des bases réelle. À des doses décroissantes apparaissent des malformations faciales moins spectaculaires, mais toujours avec des malformations cérébrales importantes, trouble de la gyration, etc.

Le mérite de la conférence de G.F. Gibbons est de démontrer l'existence de systèmes biochimiques capables de relier tous ces phénomènes.

La découverte des anomalies des récepteurs des LDL-cholestérol a permis de comprendre environ 50 % des cas d'athérosclérose et de les traiter avec des inhibiteurs de la synthèse du cholestérol, les statines, qui, du moins pour les plus anciens, n'ont d'action que sur 15 % de la totalité de la synthèse du cholestérol, la synthèse hépatique.

La conférence de G.F. Gibbons ouvre des horizons pour les 50 %, restants, regroupés actuellement sous le nom de syndrome pluri-métabolique et qui probablement touchent à des degrés divers 20 % de la population. Or, ce syndrome diminue la flexibilité, la résilience vis-à-vis d'apports nutritionnels recommandés pour toute une population.

N. Ridgway, et J. Wyles (Dalhousie University, Canada) ont présenté une remarquable synthèse : « *Role of Oxysterol Binding Protein OSBP and OSBP-Related Proteins in Vesicle and Lpd Transport* ». Il y a une vingtaine d'années, le groupe de biochimie de Montpellier (R.E. Delay, M.E. Astruc, S. Roussillon, B. Descomps, A. Crastes de Paulet) découvrit l'une des premières OSBP au niveau du lymphocyte humain<sup>5</sup>. Depuis, ce domaine a explosé. La famille des gènes des OSBP comprend douze membres. Une synergie vient d'être découverte entre la *vesicle-associated membrane protein (VAMP)-associated protein-A (VAP-A)* et la famille des OSBP. Cette association constitue un important complexe protéique impliqué dans le trafic lipides et protéines, vésicules, phospholipides, dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi.

Ce problème d'organisation du trafic, des vésicules et des membranes biologiques devient un sujet majeur. S. Reigen (Lehigh University, États-Unis) « *supramolecular chemistry with a view towards biology and medicine* » a tenté d'en présenter une vue synthétique. Il faut bien se rendre compte que ce sont ces systèmes lipidiques qui transportent les agents biologiquement actifs : peptides hydrophiles, oligo-nucléotides antisens, ADN) dans les cellules. Dans une première partie, S. Regen a décrit la formation de mélanges lipidiques dimères par « *nearest-neighbor recognition* », donnant un aperçu particulièrement argumenté sur les diverses possibilités de réalisation de mélanges différenciés de phospholipides et cholestérol. Une deuxième partie a décrit le *design*, la synthèse, l'utilisation de « *molecular umbrella* » dérivées de l'acide cholique comme transporteurs intramembranaires de peptides hydrophiles comme le glutathion, le « *sterol-glutathion conjugate* ».

Parmi les conférences sur la spécification des récepteurs des hormones stéroïdiennes avec des ligands fluorescents selon les tissus, ouvrant la possibilité d'un renouveau de l'hormonothérapie stéroïdienne, et d'une étude approfondie des phyto-œstrogènes, il est intéressant de relever un travail sur une molécule de « rajeunissement » dont on parle beaucoup, le DHEA, à la situation un peu particulière sur le plan législatif.

« *Metabolic conversion of DHEA to more active steroids* » H. Lardy *et al.* (Department Biochemistry University of Wisconsin, États-Unis). La DHEA est le stéroïde le plus abondant dans le sang humain. C'est un intermédiaire dans la conversion biologique du cholestérol en testostérone et en hormones sexuelles féminines. On lui attribue de multiples effets, il favorise la minceur, diminue le taux de glucose sanguin, augmente la mémoire (chez les vieilles souris). Les auteurs ont recherché s'il existait des métabolites plus actifs, plus ciblés, que le DHEA lui-même. En fait, le DHEA est converti en 30 stéroïdes. Vingt-cinq ont été caractérisés, dont plusieurs n'avaient pas été identifiés précédemment, six restent encore à être identifiés. Le plus intrigant est sans doute le 7-hydroxy-DHEA. D'une certaine façon, un domaine s'ouvre, beaucoup plus scientifique.

### **En conclusion**

La flexibilité, l'adaptabilité, et la capacité d'auto-critique d'une organisation aussi importante que l'AOCs sont impressionnantes. La phase d'effervescence, d'efflorescence tous azimuts, d'une grande richesse, pas toujours très scientifique, peut-être parfois dangereuse, est maintenant suivie d'une phase de remise en place étonnante.

Le niveau scientifique du Symposium « *Recent Advances in Steroid Research* » ne cédait en rien au niveau des séances de l'ISSFAL. Cette capacité de rétro-contrôle est impressionnante. Un contrôle *a posteriori* est probablement moins stérilisant, même si on a la certitude qu'il surviendra, qu'un contrôle *a priori* d'intellectuels obligatoirement institutionnalisés. Mais pour cela, il est sans doute nécessaire d'être un pays encore jeune.

### Notes

<sup>1</sup> OCL, 2000 ; 4 : 395-6. <sup>2</sup> OCL, 1999 ; 6 : 290-300.

<sup>3</sup> OCL, 2000 ; 7 : 388-98.

<sup>4</sup> OCL, 1999 ; 6 : 295. <sup>5</sup> *Biochimie*, 1982 ; 64 : 331-3.

## ERRATUM

Dans *OCL* 4, 2002, page 219, l'article de F. Mendy intitulé :

*Présentation : des acides gras poly-insaturés au mélange harmonieux alphalinoléique, linoléique, oléique. Un chemin malaisé, mais plein d'avenir.*

À la première colonne de la p. 219, 7<sup>e</sup> ligne avant la fin, il fallait lire :

« *L'existence d'effets opposés de dérivés oxygénés, thromboxane, prostacycline, provenant selon des régulations complexes mais naturelles, d'un même acide gras hautement insaturé de la famille n-6 du linoléique, l'acide arachidonique faisait ainsi passer les acides gras poly-insaturés du rôle d'ange à celui de démon, selon leur niveau d'apport, selon le rapport LA/ALA. »*

**g.l.n.**

## GROUPE LIPIDES ET NUTRITION

Association Loi 1901

118, avenue Achille-Peretti - 92200 NEUILLY-SUR-SEINE

L'Association, présidée par le Professeur Bernard GUY-GRAND, a pour but l'étude des problèmes scientifiques, techniques et documentaires relatifs aux corps gras alimentaires, afin d'assurer le progrès de la connaissance sur leur valeur nutritionnelle et sur leurs conditions d'utilisation par l'organisme humain.

L'Association provoque ou coordonne les recherches et les actions concertées nécessaires, assure la publication des résultats des travaux poursuivis, et organise des conférences (symposia, colloques, etc.) pour favoriser les échanges.

L'Association peut également accorder une aide financière aux organismes de recherche travaillant sur un sujet touchant à la nutrition où les lipides sont impliqués.

L'Association regroupe chercheurs et techniciens du secteur public et du secteur privé, travaillant dans le domaine des lipides, et constitue un lieu de rencontre entre scientifiques et industriels.

Contact : Tél. : 01 46 37 23 01 - Fax : 01 46 37 15 60 - e-mail : [gln@fncg.fr](mailto:gln@fncg.fr)