

Acides gras polyinsaturés trans : aspects métaboliques

Polyunsaturated trans fatty acids: metabolic aspects

Oléagineux, Corps Gras, Lipides. Volume 7, Numéro 1, 40-3, Janvier - Février 2000, Dossier : actes des Journées Chevreul "Corps gras, nutrition et santé, questions d'actualité" (Bordeaux, Pessac)

Auteur(s) : Jean-Louis SEBEDIO, Jean-Michel CHARDIGNY, INRA, Unité de nutrition lipidique, 17, rue Sully, BV 1540, 21034 Dijon, France.

Résumé : Les acides gras trans polyinsaturés sont formés à partir des acides gras indispensables (acides linoléique et α -linoléique) au cours des traitements technologiques comme par exemple le raffinage des huiles ou la friture [1, 2]. L'acide linoléique est plus sensible à l'isomérisation que l'acide linolénique. En effet, comme l'a montré Wolff dans une revue récente [3], le degré d'isomérisation de l'acide linoléique peut atteindre 30 à 35 %. On retrouve également ces pourcentages dans les formules infantiles et le lait de femme [1]. Les principaux isomères formés sont les composés monotrans, à savoir les 18:2-9trans,12cis, 18:2-9cis,12trans, 18:3-9trans,12cis,15cis, et le 18:3-9cis,12cis,15-trans. Cependant, une température de désodorisation supérieure à 220 °C entraîne la formation d'isomères di-trans [4]. À titre d'exemple, nous avons représenté dans le tableau le contenu de quelques huiles végétales en isomères des acides linoléique et α -linoléique. Compte tenu de leur présence dans l'alimentation, on peut s'interroger sur les conséquences nutritionnelles et biochimiques de leur ingestion.

Summary: Trans isomers of linoleic and linolenic acids are usually found after heat treatment of vegetable oils (refined and used frying oils). These trans fatty acids can be like their corresponding cis isomers be oxidized and therefore used for energy production. Some of them can also be converted into long chain fatty acids which are trans isomers of arachidonic, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. However, their conversion is influenced by the position of the trans ethylenic bond. In general, a trans double bond is recognised as a saturated one by the acyltransferase, and a 9 cis double bond seem to be of importance for the esterification of the 18:3 isomers in human cholesteryl esters. 18:2 and 18:3 isomers having a trans ethylenic bond in the D 9 position are preferentially converted into trans dead end products (trans-20:2 and 20:3 isomers).

Keywords: trans fatty acid, oxidation, conversion.

Conversion en métabolites supérieurs et incorporation dans les tissus

Des travaux de Privett [5], de Beyers et Emken [6], Ratnayake [7] et Berdeaux [8] nous avaient montré que les isomères *monotrans* du 18:2 n-6 pouvaient être convertis en isomères *trans* de l'acide arachidonique. De même, Grandgirard *et al.* [9] et Chardigny *et al.* [10] ont montré que certains isomères du 18:3 n-3 pouvaient également être convertis chez le rat en isomères *trans* des acides éicosapentaénoïque (20:5 n-3) et docosahexaénoïque (22:6 n-3). Ces isomères ont été retrouvés chez le rat dans tous les tissus. De plus, l'isomère 19t du 22:6 n-3 était retrouvé dans des structures nerveuses [2].

Ce n'est que très récemment que des données sur l'incorporation et la conversion de ces composés chez l'homme ont été obtenues [11]. En effet, une étude effectuée sur 88 volontaires sains, en Écosse, aux Pays-Bas et en France a révélé la présence d'isomères *trans* du 18:2 n-6 et du 18:3 n-3 dans les différentes classes lipidiques du plasma à des taux comparables dans les trois pays, alors qu'il avait été montré qu'il existait un gradient de concentration du nord au sud pour les isomères *trans* en C18:1 [12]. Par ailleurs, on peut noter que les quantités les plus importantes de 18:2 et 18:3 *trans* se retrouvent dans les esters de cholestérol.

Il est important de constater que, parmi les isomères de l'acide linoléique que l'on peut trouver dans les huiles raffinées, seul l'isomère 18:3-9*cis*,12*cis*,15*trans* semble s'incorporer dans les esters de cholestérol plasmatiques alors que les deux isomères *monotrans* sont retrouvés dans les triacylglycérols et les phospholipides (*figure 1*). À cela, une explication possible : la lécithine cholestéryl acyltransférase (LCAT) est l'enzyme responsable de l'incorporation des acides gras aux esters de cholestérol plasmatiques et l'un de ses substrats préférentiels est le 18:2 n-6. L'isomère 18:3-9*cis*,12*cis*,15*trans* serait reconnu comme son homologue structural, ce qui ne serait pas le cas de l'autre isomère qui a une liaison *trans* en position 9, comme il a été décrit pour son incorporation dans les cardiolipides chez le rat [13].

Cette même étude (TRANSlinE) a également montré que l'apport d'isomères *trans* de l'acide alpha-linolénique à raison de 0,6 % de l'énergie pendant six semaines entraîne une augmentation de ceux-ci dans les lipides plasmatiques. Par exemple, dans les phospholipides, les teneurs en 18:3 *trans* augmentent de 0,05 à 0,20 % des acides gras totaux et un isomère géométrique de l'EPA ayant une liaison *trans* en position 17, donc métabolite du 18:3-9*cis*,12*cis*, 15*trans* est présent. En revanche, le produit de conversion du 18:3-9*trans*,12*cis*,15*cis* n'a pas été mis en évidence même après six semaines de régime [11].

Importance de la position de la liaison *trans* pour la désaturation et l'élongation des acides gras *trans* polyinsaturés

La conversion des isomères *trans* des acides linoléique et linoléique a récemment été étudiée par Brétilon *et al.* [14] en utilisant le modèle de foie de rat isolé et perfusé et des isomères d'acides gras *trans* de synthèse marqués au ¹⁴C. Une liaison *trans* entre les carbones 12 et 13 d'une molécule de 18:2 augmente entre 10 et 20 fois la désaturation en position 6 de cette molécule par rapport à une liaison de configuration *cis* [6, 14]. Cette première étape est limitante dans la conversion de l'acide linoléique en acide arachidonique [15]. Mais ceci ne semble pas être applicable à l'isomère 18:2-9*cis*, 12*trans* car, bien que ce dernier soit désaturé en position 6 en quantité beaucoup plus importante

que l'acide linoléique, il est désaturé et allongé en isomère 20:4-5*cis*, 8*cis*, 11*cis*, 14*trans* comme l'est l'acide linoléique en acide arachidonique [6, 8]. En revanche, si la double liaison la plus proche du méthyl terminal d'une molécule de 18:3 n-3 (la position 15) est de configuration *trans*, la désaturation en position 6 est diminuée de moitié par rapport à l'isomère *cis* [16] et la formation de 20:5-5*cis*, 8*cis*, 11*cis*, 14*cis*, 17*trans* l'est également [14]. Cette différence est encore plus marquée quand la double liaison est en position 9, puisque c'est d'un facteur 10 que la conversion en 20:5 est diminuée [14].

La voie classique de conversion des acides linoléique et alpha-linolénique en acides gras polyinsaturés à longue chaîne procède d'une série de désaturations et d'élongations. Cependant, les acides 18:2 n-6 et 18:3 n-3 peuvent par élongation directe donner des acides gras « produits de fin de chaîne » à savoir les 20:2 n-6 et 20:3 n-3.

Les isomères mono-*trans* des acides linoléique et alpha-linolénique sont également convertis en isomères *trans* de ces « produits de fin de chaîne ». Que ce soit sur une molécule de 18:2 n-6 ou de 18:3 n-3, la présence d'une double liaison *trans* en position 9 augmente la prise en charge par les élongases, car ce sont entre 2 à 5 fois plus de 20:2-11*trans*,14*cis* que de 20:2 n-6 qui sont formés respectivement à partir de l'isomère 18:2-9*trans*,12*cis* et de l'acide linoléique [6, 8, 14], et 2,5 fois plus de 20:3-11*trans*, 14*cis*,17*cis* que de 20:3 n-3 qui sont formés à partir, respectivement, de l'isomère 18:3-9*trans*, 12*cis*,15*cis* et de l'acide alpha-linolénique [14]. Il existe une controverse quant à la formation de l'acide 20:2-11*cis*,14*trans*, dont le précurseur est l'isomère 18:2-9*cis*,12*trans*. En effet, certains auteurs n'ont pas observé sa présence chez le rat *in vivo* [7, 8], alors que sa formation a été prouvée par d'autres [6, 14, 17]. La quantification des produits d'élongation des acides [1-¹⁴C] 18:2-9*cis*,12*trans* et linoléique a montré que, dans le foie, l'isomère 20:2-11*cis*,14*trans* est formé en quantité comparable à l'acide 20:2 n-6 [14]. En fait, l'élongation directe sans étape de désaturation représente l'essentiel du devenir des isomères qui sont les moins convertis par la voie classique de désaturation et d'élongation, c'est-à-dire les isomères 18:2-9*trans*, 12*cis* et 18:3-9*trans*,12*cis*,15*cis*. En effet, la formation de 20:2-11*trans*,14*cis* et de 20:3-11*trans*,14*cis*,17*cis* représente plus de 80 % du total de la conversion de leurs précurseurs respectifs [14].

Oxydation métabolique des isomères mono*trans* des acides linoléique et linolénique

L'oxydation des acides linoléique et linolénique représente une voie importante de leur devenir métabolique [18-22]. Ainsi, Cunnane et Anderson [22] ont calculé la répartition des acides linoléique et alpha-linolénique alimentaires au terme d'une période de 26 jours en utilisant la mesure de la balance de l'acide gras comme décrite par Brétilon *et al.* [24]. L'estérification de ces acides gras dans les structures lipidiques complexes occupe la seconde place dans leur devenir, avec près de 19 % pour l'acide linoléique et 11 % pour l'acide alpha-linolénique. La part de chacun d'eux qui est utilisée à des fins de conversion en acides gras polyinsaturés à longue chaîne est relativement faible, 3 et 1,4 %, respectivement. En outre, une part non négligeable des atomes de carbone issus de la beta-oxydation des acides linoléique et alpha-linolénique entre dans la biosynthèse *de novo* d'acides gras non essentiels, tels les acides gras saturés ou mono-insaturés [25-30] ou le cholestérol [26-28]. Aussi, les valeurs d'oxydation des acides linoléique et alpha-linolénique de 76 et 85 % respectivement publiées par Cunnane et Anderson apparaissent surestimées puisque la mesure de la balance des acides gras ne prend pas en compte l'utilisation d'une partie du squelette carboné des acides linoléique et alpha-linolénique pour cette néosynthèse lipidique.

Les premiers résultats de l'oxydation des acides gras *trans* ont été obtenus par Anderson et Coots [21] en utilisant un mélange équimoléculaire des deux isomères 18:2-*trans* uniformément marqués au ^{14}C . Ils ont ainsi montré que l'acide linoléique est moins oxydé que ses isomères *monotrans*. Plus récemment, Brétilon *et al.* [23] ont montré que l'oxydation des isomères *trans* de l'acide linoléique déterminée par mesure directe du $^{14}\text{CO}_2$ présente un profil asymptotique avec un plateau atteint 12 heures après administration de l'acide gras radiomarké (*figure 2*). Aucune différence n'est observée entre l'oxydation des deux isomères *trans* du 18:3 n-3 et l'acide linoléique au cours des 24 heures après administration des différents isomères. L'utilisation des isomères 18:3 *trans* est rapide puisque les maxima d'oxydation des isomères 15*trans*,9*trans* et du 18:2 n-6 sont observés 3 h, 4 h 30 et 3 h 30 respectivement après le gavage gastrique.

Pour ce qui est des isomères *trans* de l'acide linoléique (*figure 3*), il n'en est pas de même. En effet, l'isomère 18:2-9*cis*,12*trans* est plus oxydé que l'isomère 18:2-9*trans*,12*cis* et l'acide linoléique. Ce résultat permet de préciser les données publiées par Anderson et Coots [21]. Si l'on calcule la quantité de CO_2 marqué produit par heure, on peut observer un pic d'oxydation du 18:2 n-6, 2 h 30 après administration du produit marqué, alors que le pic d'oxydation des isomères 18:2-9*cis*,12*trans* et 18:2-9*trans*,12*cis* est atteint après 5 h et 4 h 30 respectivement. Du fait de la multiplicité des phénomènes mis en jeu dans l'oxydation chez l'animal *in vivo*, il est difficile de déterminer l'origine de ce catabolisme facilité de l'isomère 18:2-9*cis*,12*trans*.

Des études chez l'humain, effectuées dans le cadre du projet TRANSlinE [31], nous ont montré également une différence d'oxydation du 18:2-9*cis*,12*trans* et pas de différence pour les isomères du 18:3.

CONCLUSION

Des études récentes ont montré que, chez l'homme comme chez l'animal, les isomères d'acides gras polyinsaturés sont incorporés dans les différentes classes lipidiques plasmatiques. Cependant, un seul isomère de l'acide linoléique, le 18:3-9*cis*,12*cis*,15*trans* est métabolisé en un isomère *trans* de l'acide éicosapentaénoïque. Celui-ci est incorporé dans les phospholipides plasmatiques et les plaquettes sanguines.

Les différents isomères du 18:2 n-6 et 18:3 n-3 sont oxydés de manière similaire chez l'homme et chez l'animal. Il n'y a pas de différence d'oxydation des isomères du 18:3. En revanche, le 18:2-9*cis*,12*trans* est plus oxydé que l'acide linoléique.

Des études chez l'animal ont également montré que le 18:2-9*cis*,12*trans* est un très bon substrat de la DELTA6 désaturase. En revanche, le 18:3-DELTA9*trans*,12*cis*,15*cis* est dix fois moins converti en 20:5 n-3 que ne l'est l'acide linoléique. Les composés ayant une liaison *trans* en position 9 sont principalement convertis en « dérivés de fin de chaîne » (20:2 et 20:3) dont on ne connaît pas pour l'instant les effets biologiques éventuels.

Remerciements

Certaines études citées dans cette revue ont été réalisées grâce au financement de l'Union européenne par le biais du contrat FAIR 95-0594 et de la région Bourgogne (CERQUAVAL).

REFERENCES

1. CHARDIGNY JM, SÉBÉDIO JL, BERDEAUX O (1996). Trans polyunsaturated fatty acids : occurrence and nutritional implications. *Adv Appl Lipid Res*, 2 : 1-33.
2. SÉBÉDIO JL, CHARDIGNY JM (1998). Biochemistry of *trans* polyunsaturated fatty acids. In : CHRISTIE WW, SÉBÉDIO JL, eds. *Trans fatty acids in human nutrition*. Dundee, Écosse : *The Oily Press*, 9 : 191-215.
3. WOLFF RL (1995). Ubiquité et caractéristiques des isomères *trans* de l'acide linoléique : une revue. *OCL*, 2 : 391-400.
4. HENON G, KEMENY Z, RECSEG K, ZWOBADA F, KOVARI K (1999). Deodorization of vegetable oils. Part I : modeling the geometrical isomerization of polyunsaturated fatty acids. *J Am Oil Chem Soc*, 76 : 73-81.
5. PRIVETT OS, STEARNS EMJ, NICKELL EC (1967). Metabolism of the geometric isomers of linoleic acid in the rat. *J Nutr*, 92 : 303-10.
6. BEYERS EC, EMKEN EA (1991). Metabolites of *cis*, *trans*, and *trans,cis* isomers of linoleic acid in mice and incorporation into tissue lipids. *Biochim Biophys Acta*, 1082 : 275-84.
7. RATNAYAKE WMN, CHEN ZY, PELLETIER G, WEBER D (1994). Occurrence of 5c,8c,11c,15t-eicosatetraenoic acid and other unusual polyunsaturated fatty acids in rats fed partially hydrogenated canola oil. *Lipids*, 29 : 707-14.
8. BERDEAUX O, SÉBÉDIO JL, CHARDIGNY JM, *et al.* (1996). Effects of *trans* n-6 fatty acids on the fatty acid profile of tissues and liver microsomal desaturation in the rat. *Grasas Aceit*, 47 : 86-99.
9. GRANDGIRARD A, PICONNEAUX A, SÉBÉDIO JL, JULLIARD F (1998). *Trans* isomers of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in tissue lipid classes of rats fed with heated linseed oil. *Reprod Nutr Dev*, 38 : 17-29.
10. CHARDIGNY JM, SÉBÉDIO JL, GRANDGIRARD A, MARTINE L, BERDEAUX O, VATELE JM (1996). Identification of novel *trans* isomers of 20:5 n-3 in liver lipids of rat fed a heated oil. *Lipids*, 31 : 165-8.
11. SÉBÉDIO JL, MENSINK RP, CHARDIGNY JM, BEAUFRÈRE B, VERMUNT S, ARMSTRONG RA, CHRISTIE WW, NIEMELA J, HENON G, RIEMERSMA RA (1999). Nutritional and health impact of *trans* polyunsaturated fatty acids in European populations, the *TRANSLinE* study. Design, method and baseline characteristics and adherence to dietary intervention. *Eur J Clin Nutr*, 53 : 1-10.
12. WOLFF RL (1994). Les isomères 18:1 *trans* dans l'alimentation des Européens. Évaluations quantitative et qualitative. *OCL*, 1 : 209-18.
13. WOLFF RL, COMBE NA, ENTRESSANGLES B, SÉBÉDIO JL, GRANDGIRARD A (1993). Preferential incorporation of dietary *cis*-9,*cis*-12,*trans*-15 18:3 acid into rat cardiolipins. *Biochim Biophys Acta*, 1168 : 285-91.

14. BRÉTILLON L, CHARDIGNY JM, NOËL JP, SÉBÉDIO JL (1998). Desaturation and chain elongation of [1-¹⁴C] mono-*trans* isomers of linoleic and alpha-linolenic acids in perfused rat liver. *J Lipid Res*, 39 : 2228-39.
15. MARCEL YL, CHRISTIANSEN K, HOLMAN RT (1968). The preferred metabolic pathway from linoleic acid to arachidonic acid *in vitro*. *Biochim Biophys Acta*, 164 : 25-34.
16. CHARDIGNY JM, BLOND JP, BRÉTILLON L, *et al.* (1997). Conversion of 18:3 DELTA9*cis*,12*cis*,15*trans* in rat liver microsomes. *Lipids*, 32 : 731-5.
17. BERDEAUX O, BLOND JP, BRÉTILLON L, *et al.* (1998). *In vitro* desaturation or elongation of mono*trans* isomers of linoleic acid by the rat liver microsomes. *Mol Cell Biochem*, 185 : 17-25.
18. LEYTON J, CRURY PJ, CRAWFORD MA (1987). Differential oxidation of saturated and unsaturated fatty acids *in vivo* in the rat. *Br J Nutr*, 57 : 383-93.
19. BRÉTILLON L, CHARDIGNY JM, SÉBÉDIO JL, POUILLAIN D, NOËL JP, VATELE JM (1998). Oxidative metabolism of [1-¹⁴C] mono-*trans* isomers of linoleic and alpha-linolenic acids in the rat. *Biochim Biophys Acta*, 1390 : 207-14.
20. COOTS RH (1964). A comparison of the metabolism of *cis,cis*-linoleic,*trans,trans*-linoleic and a mixture of *cis, trans* and *trans, cis*-linoleic acids in the rat. *J Lipid Res*, 5 : 473-6.
21. ANDERSON RL, COOTS RH (1967). The catabolism of the geometric isomers of uniformly ¹⁴C labeled DELTA9-octadecenoic acid and uniformly ¹⁴C-labeled DELTA9,12-octadecadienoic acid by the fasting rat. *Biochim Biophys Acta*, 144 : 525-31.
22. CUNNANE SC, ANDERSON MJ (1997). The majority of dietary linoleate in growing rats is beta-oxidized or stored in visceral fat. *J Nutr*, 127 : 146-52.
23. BRÉTILLON L (1998). *Approches du métabolisme des acides gras trans polyinsaturés chez l'homme et chez le rat*. Doctorat de l'université Bordeaux I. Spécialité : Sciences des Aliments. N° d'ordre : 1984.
24. BRÉTILLON L, SÉBÉDIO JL, CHARDIGNY JM (1999). Revue sur le devenir métabolique des acides gras *trans* polyinsaturés. *OCL*, 6 : 188-94.
25. DHOPESWHARKAR GA, SUBRAMANIAN C (1975). Metabolism of linolenic acid in developing brain : I. Incorporation of radioactivity from [1-¹⁴C] linolenic acid into brain fatty acids. *Lipids*, 10 : 238-41.
26. SINCLAIR AJ (1975). Incorporation of radioactive polyunsaturated fatty acids into liver and brain of developing rat. *Lipids*, 10 : 175-84.
27. ANDERSON RL, CONNOR WE (1988). Uptake of fatty acids into liver and brain of developing rat. *Lipids*, 23 : 286-90.
28. CUNNANE SC, WILLIAMS SCR, BELL JD, *et al.* (1994). Utilization of uniformly labeled ¹³C-polyunsaturated fatty acids in the synthesis of long-chain fatty acids and cholesterol accumulating in the neonatal rat brain. *J Neurochem*, 62 : 2429-36.

29. SHEAFF RC, NATHANIELZ PW, BRENNAN JT (1995). Interconversion of alpha-linolenate and docosahexaenoate in fetal Rhesus monkeys. *FASEB J*, 9 : A464.
30. SHEAFF GREINER RC, ZHANG Q, GOODMAN KJ, GIUSSANI DA, NATHANIELZ PW, BRENNAN JT (1996). Linoleate, alpha-linolenate, and docosahexaenoate recycling into saturated and monounsaturated fatty acids is a major pathway in pregnant or lactating adults and fetal or infant rhesus monkeys. *J Lipid Res*, 37 : 2675-86.
31. BRÉTILLON L, CHARDIGNY JM, SÉBÉDIO JL, SCRIMGEOUR C, BERDAUX O, LOREAU O, GACHON P, BEAUFRÈRE B (1999). L'oxydation post-prandiale des acides gras polyinsaturés (AGPI) dépend de leur forme géométrique *cis/trans* chez le volontaire sain. *Nutr Clin Métabol*, 13 (Suppl. 1) : 51S.

Illustrations

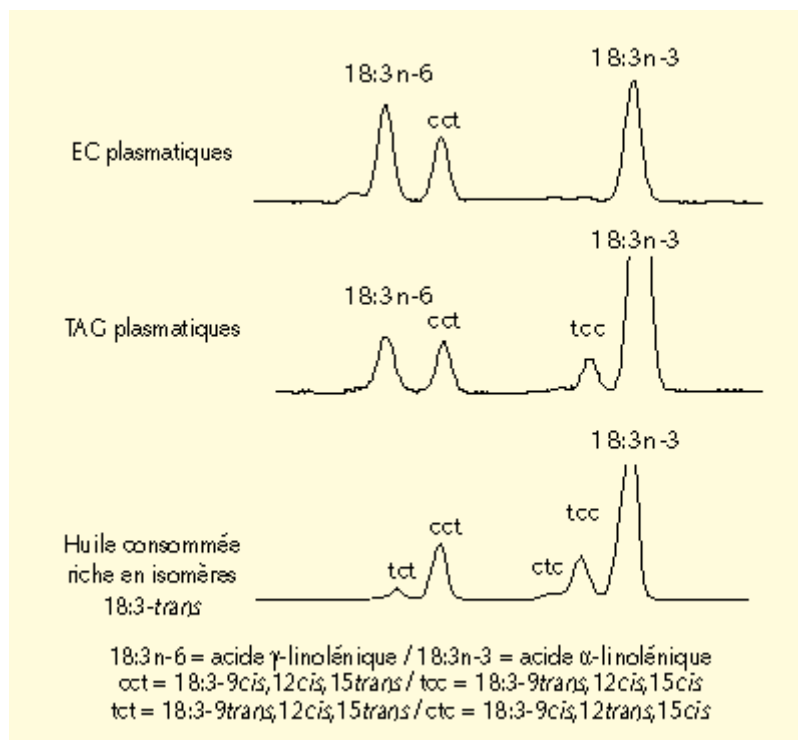


Figure 1. Chromatogrammes partiels des esters de cholestérol (EC) et triacylglycérols (TAG) plasmatiques d'un sujet humain astreint pendant 6 semaines à un régime riche en isomères trans de l'acide alpha-linolénique (0,6 % de l'apport calorique total) dont le profil en isomères 18:3 est tracé en bas de la figure (étude TRANSLinE [23]).

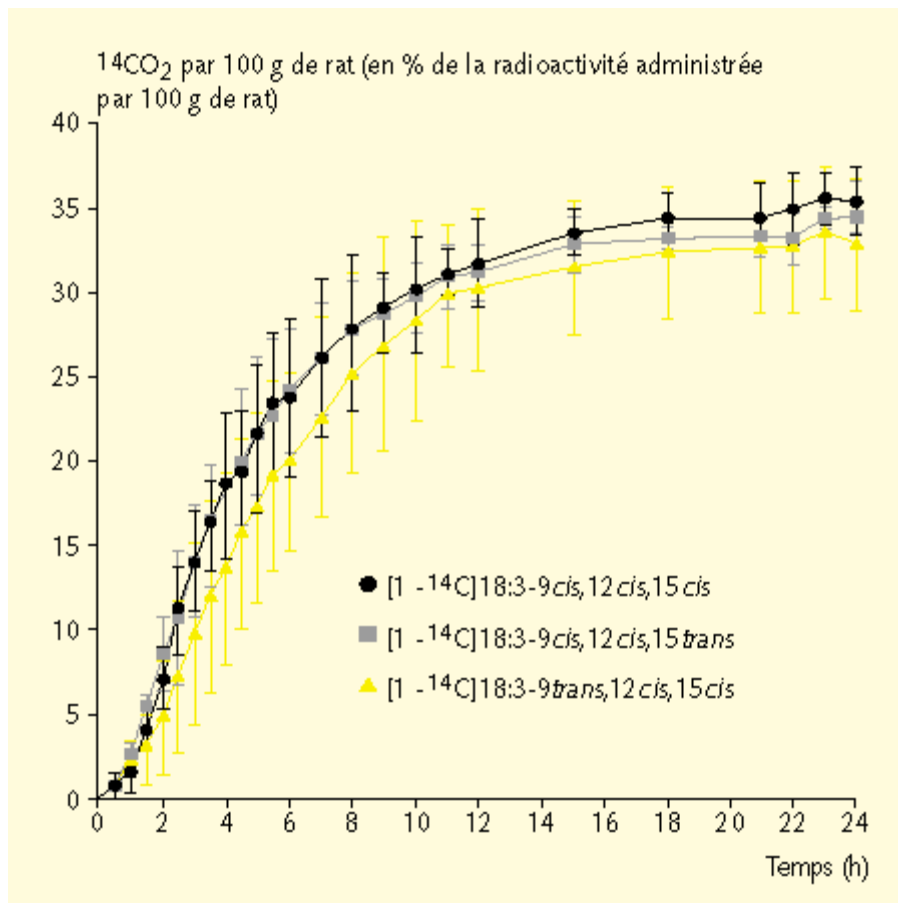


Figure 2. Oxydation métabolique de l'acide alpha-linolénique et de ses isomères mono-trans (18:3-9cis,12cis,15trans et 18:3-9trans,12cis,15cis) radiomarqués [1- ^{14}C] chez le rat adulte mâle soumis au jeûne [19] (reproduit avec la permission de Biochimica et Biophysica Acta).

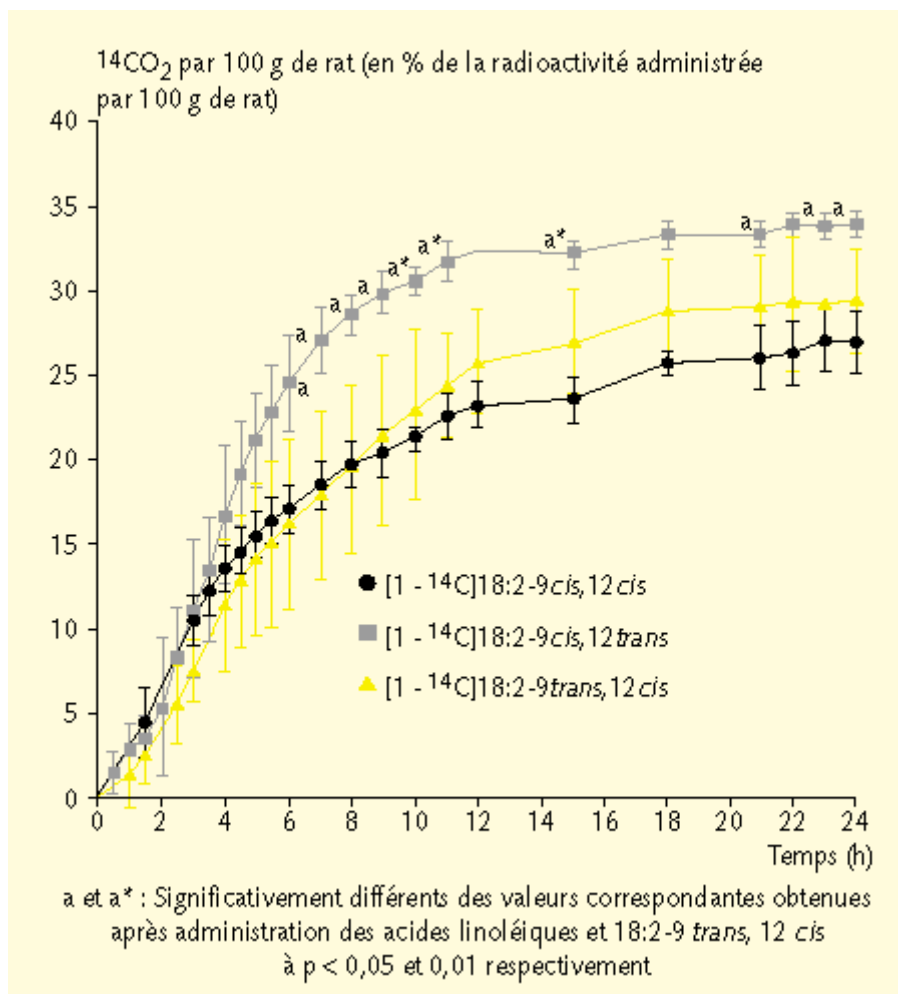


Figure 3. Oxydation métabolique de l'acide linoléique et de ses isomères mono-trans radiomarqués [¹⁴C] chez le rat adulte mâle soumis au jeûne [19] (reproduit avec la permission de Biochimica et Biophysica Acta).

Huile	Soja	Colza	Noix
18:2-9 <i>cis</i> ,12 <i>trans</i>	0,05-0,51	0,06-0,42	0,14-0,27
18:2-9 <i>trans</i> ,12 <i>cis</i>	≤ 0,40	0,01-0,35	0,09-0,20
18:2-9 <i>cis</i> ,12 <i>cis</i> 51,8-54,8	17,6-22,6	58,6-59,9	
18:3-9 <i>cis</i> ,12 <i>cis</i> ,15 <i>trans</i>	0,04-0,89	0,34-1,46	0,32-0,67
18:3-9 <i>trans</i> ,12 <i>cis</i> ,15 <i>cis</i>	0,04-0,82	0,27-1,31	0,23-0,57
18:3-9 <i>cis</i> ,12 <i>trans</i> ,15 <i>cis</i>	0,02-0,10	0,04-0,28	0,04-0,10
18:3-9 <i>trans</i> ,12 <i>cis</i> ,15 <i>trans</i>	≤ 0,27	0,01-0,34	0,02-0,04
18:3-9 <i>cis</i> ,12 <i>cis</i> ,15 <i>cis</i>	5,3-7,1	5,7-9,5	11,6-11,8

Tableau. Teneurs (en % des acides gras totaux) en isomères géométriques des acides linoléique et alpha-linolénique dans des huiles végétales raffinées (d'après [24]).