

## Effet-dose de l'acide oléique alimentaire. Cet acide est-il conditionnellement essentiel ?

### The dosage effect of oleic acid in food. Is this acid conditionally essential ?

Oléagineux, Corps Gras, Lipides. Volume 7, Numéro 6, 524-30, Novembre - Décembre 2000, Fondamental

**Auteur(s)** : Jean-Marie Bourre, Odile Dumont, Georges Durand, Inserm U.26, Unité de neuro-pharmaco-nutrition, Hôpital Fernand-Widal, 200, rue du Faubourg-Saint-Denis, 75475 Paris Cedex 10, France.

**Résumé** : Dans un travail précédent [1] nous avons montré que, globalement, au terme de la période de gestation-lactation chez des rats de 21 jours, la carence alimentaire en acide oléique entraîne une diminution de la concentration en 18:1(n-9) ; la synthèse endogène ne compense donc pas l'absence d'acide oléique dans les aliments. Afin de déterminer exactement l'effet de la présence et de la concentration de l'acide oléique dans l'alimentation sur la composition en acides gras de divers organes, les huiles végétales commerciales n'étant pas utilisables (car contenant toujours de l'acide oléique), des triglycérides ont été synthétisés par voie chimique et enzymologique ; ils ont été formés soit d'acide oléique, soit d'acide alpha-linolénique, soit d'acide linoléique. La détermination de l'effet-dose a été réalisée avec un protocole expérimental portant sur 7 groupes de rats ayant reçu chacun des aliments de composition identique (en particulier au niveau des acides gras indispensables : les acides linoléique et alpha-linolénique) mais dont la teneur, variable, en acide oléique était située entre 0 et 6 000 mg pour 100 g d'aliments. Les rates ont été nourries avec les régimes à partir de 2 semaines avant l'accouplement, leurs portées ont été sacrifiées soit à 21, soit à 60 jours. Quand la teneur de l'acide oléique augmente dans les aliments, les principales modifications observées chez les animaux de 21 jours sont les suivantes.– Concernant le 18:1(n-9) : dans le foie, le muscle, le cœur, les reins et les testicules, sa concentration constante (le plateau de la courbe) est atteinte aux environs de 4 g d'acide oléique pour 100 g d'alimentation. En deçà de cette dose, la réponse est croissante. Dans le cerveau, la myéline et les terminaisons nerveuses (mais non le nerf sciatique), la teneur en acide oléique reste optimale et constante.– La concentration du 16:1(n-7) diminue dans le foie et le muscle quand la teneur de l'acide oléique passe de 0 à 3 g/100 g d'alimentation. Au-delà, un plateau est observé. Un profil similaire est observé dans le cœur, les reins et les testicules, mais avec une amplitude moindre. Les structures du cerveau ne sont pas touchées. En revanche, dans le nerf sciatique, une diminution du 16:1(n-7) accompagne l'accroissement de l'acide oléique ; le plateau est atteint pour 3 g d'acide oléique/100 g d'alimentation.– La concentration de 18:1(n-7) diminue dans le rein, le muscle et les testicules, jusqu'à 3-4 g/100 g d'alimentation ; elle se stabilise ensuite. Il n'y a pas de modifications dans le système nerveux (y compris dans le nerf sciatique) quand la teneur en acide oléique augmente dans l'alimentation.– Quelques modifications mineures sont observées au niveau des concentrations des autres acides gras : diminution de l'acide palmitique, en particulier dans le foie et le muscle, mais pas de modifications pour l'acide stéarique.– La somme des acides gras (n-6) est constante, sauf pour le cœur, le rein et le nerf sciatique – mais sans modification du 22:5(n-6). Il n'y a pas de modification

des acides gras de la série (n-3). Chez les animaux sacrifiés à 14 jours, quand la teneur de l'acide oléique croît dans les aliments, les teneurs en 18:1(n-9) des contenus stomacaux augmentent. La croissance est régulière, sans plateau. En parallèle avec cette augmentation, le 16:1(n-7) diminue, mais pour atteindre un plateau (à 3 g d'acide oléique pour 100 g d'aliments), alors que le 18:1(n-7) reste stable ; le 16:0 diminue largement, alors que le 18:0 n'est pas modifié. Chez des animaux de 60 jours, les résultats sont globalement similaires à ceux obtenus avec des animaux de 21 jours, mais avec certaines différences, en particulier une légère décroissance de la concentration de l'acide oléique dans le foie et le rein pour la plus forte teneur en acide oléique dans l'alimentation.

**Mots-clés :** acide oléique, alimentation, effet-dose, foie, cerveau, organes.

**Summary :** In order to determine exactly the effect of the presence and concentration of dietary oleic acid on the fatty acid composition of different organs, triglycerides were synthesized using chemical and enzymological methods. Commercial vegetable oils cannot be used, since they always contain oleic acid. The triglycerides were formed from either oleic acid, alpha-linolenic acid, or linoleic acid. The dose-effect was determined using an experimental protocol with 7 groups of rats who received a diet in which the oleic acid level varied from 0 to 6,000mg per 100g diet, but the other ingredients were identical (in particular the essential fatty acids, linoleic and alpha-linolenic acid). Rats were fed the diets from two weeks before mating, and their pups were sacrificed aged either 21 or 60 days. When the level of oleic acid in the diet was increased, the main modifications observed in 21-day-old deficient animals were as follows. – For 18:1(n-9), in liver, muscle, heart, kidney, and testis, plateau was reached at about 4g oleic acid per 100g diet. Below this level, the higher the dose the greater the response. In brain, myelin, and nerve endings (but not sciatic nerve) the oleic acid level remained optimal and constant whatever the level of oleic acid in the diet. – For 16:1(n-7), the concentration decreased in liver and muscle when dietary oleic acid was increased from 0 to 3g/100g. At higher oleic acid levels the concentration plateaued. A similar profile was observed in heart, kidney, and testis, but was less marked. Brain structures were not changed ; in sciatic nerve the level of 16:1(n-7) decreased with increasing dietary oleic acid and plateaued at 3g oleic acid per 100g of diet. – The concentration of 18:1(n-7) decreased in kidney, muscle, and testis at up to 3-4g/100g dietary oleic acid and then stabilized. Levels in the nervous system samples (including sciatic nerve) did not change when dietary oleic acid was increased. – Some minor modifications were noted for the other fatty acids: decrease in palmitic acid, in particular in liver and muscle, but no changes in stearic acid. The sum of (n-6) fatty acids was constant except in heart, kidney, and sciatic nerve (but in these, 22:5(n-6) remained unchanged). There were no changes in fatty acids of the (n-3) series. In animals sacrificed at 14 days, when dietary oleic acid increased, the levels of 18:1(n-9) in stomach contents also increased. The increase was regular and did not reach a plateau. In parallel with this increase, 16:1(n-7) decreased and plateaued at 3g oleic acid per 100g diet, whereas 18:1(n-7) remained stable, 16:0 decreased markedly, and 18:0 was unchanged. In 60-day-old animals, results were generally similar to those in 21-day-old animals, but with some differences, in particular a slight decrease in oleic acid concentration in the liver and kidney at the highest dietary oleic acid level.

**Keywords :** oleic acid, food, dose-effect, liver, brain, organs.

## ARTICLE

Actuellement, l'acide oléique est impliqué dans de multiples mécanismes. Ainsi, il constitue l'objet d'un débat très important, son effet anti-athérogène est discuté [2], il intervient au niveau du contrôle des concentrations sériques des lipoprotéines. Son impact est principalement étudié dans le cadre des maladies cardiovasculaires, de la régulation des LDL plasmatiques, de leur contenu en cholestérol et de leur oxydabilité [3], éventuellement lors d'un traitement hypocalorique [4]. Il intervient aussi dans la modulation de la pression et de la viscosité sanguines et, enfin, du transport des cations dans les érythrocytes [5]. L'acide oléique pourrait contribuer à un bon contrôle de l'hypertriglycéridémie chez le rat diabétique [6], il potentialise l'effet de la perte de poids qui diminue le risque cardiovasculaire chez les patients obèses et diabétiques [7].

De nombreuses études ont montré l'influence de la présence d'une forte quantité d'acide oléique (apporté par les triglycérides) sur la composition en acides gras de divers tissus et types cellulaires dans de nombreuses espèces [8-15], en particulier au niveau des plaquettes [16, 17]. L'acide oléique module le métabolisme lipidique [18]. Sur un plan de structure membranaire, l'acide oléique est aussi intégré dans les phospholipides, il participe donc directement au profil en acides gras des membranes. Il affecte de nombreuses activités enzymatiques de transport, de récepteurs, y compris les activités de désaturation des acides gras [19].

Mais l'acide lui-même peut agir ; il réduit le stress oxydant dans les cellules endothéliales et les artères pulmonaires [20]. Il touche, par exemple, de manière différente les *gap-junctions* dans le cœur et les cellules de muscle lisse [21] ; il module le *binding* (par *feed-back* négatif) aux récepteurs aux glucocorticoïdes du poumon [22] et stimule la translocation rapide de la choline-phosphate-cytidylyl-transférase dans les cellules alvéolaires [23]. Par ailleurs, les effets de l'acide oléique peuvent porter sur la transduction des signaux, en particulier en activant des isoenzymes de la protéine kinase C [24], la phosphorylation des protéines dans l'hippocampe [25] et moduler les interactions GABA/récepteur aux benzodiazépines [26]. L'acide oléique peut même moduler l'expression des gènes en stimulant, par exemple, l'expression du gène de la phospho-énolpyruvate carboxykinase dans des cellules d'adipocytes en culture [27]. Il régule la réponse au gène *c-fos* dans les cellules pancréatiques [28] et l'expression de gènes dans les myocytes cardiaques néonals, régulant de manière coordonnée et spécifique la transcription des gènes codant pour le transport et le métabolisme des acides gras, probablement à travers l'activation du PPAR-alpha [29]. La régulation hormonale de la stéaryl-désaturase et l'expression des gènes ont été abordées sur les hépatocytes de poulet en culture [30] ; l'inhibition de la delta-9 désaturase empêche la sécrétion des triglycérides [31]. Combinés aux acides gras oméga-3, les acides gras oméga-9 augmentent le temps de survie des greffes chez le rat traité par la cyclosporine [32]. L'influence bénéfique de l'acide oléique sur la formation des métastases pulmonaires serait en relation avec l'inhibition de la gélatinase [33]. L'acide oléique, perfusé dans la carotide, ouvre réversiblement la barrière hémato-encéphalique [34].

Toutefois, bien que l'acide oléique et ses dérivés soient présents en quantités importantes dans les structures membranaires de tous les tissus, peu d'études ont été consacrées aux inter-relations qui pourraient exister entre les acides gras de la famille (n-9) et ceux des familles (n-6) et (n-3). Toutefois, l'huile d'olive permet une augmentation de la conversion des acides gras (n-3) [35]. Mais l'acide oléique est moins oxydé dans les peroxysomes que les acides gras polyinsaturés [36].

Les quantités d'acide alpha-linolénique et d'acide linoléique qu'il convient d'apporter dans l'alimentation pour permettre l'élaboration des structures membranaires de divers organes, y compris du cerveau, sont déterminées [37]. Les quantités nécessaires pour maintenir ces structures en place, c'est-à-dire pour assurer leur renouvellement, ont été précisées [38]. Ces études ont permis des avancées dans le domaine industriel : composition d'huiles végétales de mélange, reformulation des laits adaptés.

Conséquence logique des résultats obtenus, et compte tenu de la composition des principales huiles végétales commerciales, il est devenu indispensable de déterminer si l'acide oléique intervient sur le métabolisme et l'incorporation de l'acide lui-même dans les membranes, comme sur celui des acides gras polyinsaturés.

Dans un travail précédent [1], nous avons montré qu'au terme de la période de gestation-lactation, chez des rats de 21 jours, la carence alimentaire en acide oléique entraîne une diminution de cet acide - le 18:1(n-9) - dans certains organes (foie, rein, testicule, muscle, nerf sciatique) ; mais non dans d'autres (cœur, cerveau, myéline, terminaisons nerveuses). Globalement, le déficit en 18:1(n-9) est accompagné d'une augmentation du 16:1(n-7) et, dans une moindre mesure, du 18:1(n-7) pour le foie, le rein, le muscle et le nerf sciatique ; et, dans certains organes, par une augmentation du 16:0 et du 18:0 (en particulier dans le foie). L'addition d'acide oléique au régime carencé (1 666 mg dans 100 g d'alimentation, 2 909 mg/100 g pour le régime témoin) permet à certains organes d'approcher une teneur normale en 18:1(n-9) (foie, muscle, nerf sciatique), mais non à d'autres (rein, testicule). La teneur en acide oléique du cerveau, de la myéline et des terminaisons nerveuses n'est pas modifiée. Par ailleurs, la désaturation du stéarate est insuffisante pour augmenter la concentration de l'acide oléique dans les hépatocytes en culture [39].

Il est donc évident que l'organisme (et particulièrement le métabolisme hépatique) ne possède pas le potentiel de synthèse suffisant pour assurer une composition normale des membranes de certains organes.

Après avoir montré que l'organisme n'est pas capable d'assurer la synthèse (supposée par désaturation de l'acide stéarique) de la totalité de l'acide oléique dont il a besoin [1], le but de cette recherche est de déterminer quel apport alimentaire minimal d'acide oléique est indispensable.

### **Matériel et méthodes**

Les huiles végétales commerciales n'étant pas utilisables car elles contiennent toujours de l'acide oléique, des triglycérides ont été synthétisés et contiendront soit de l'acide oléique, soit de l'acide alpha-linolénique, soit de l'acide linoléique. Les profils en acides gras de divers tissus ont été analysés. Des rats ont été nourris avec des régimes semi-synthétiques, dont les lipides (triglycérides) ont été synthétisés par chimie organique.

Il s'agissait de triglycérides contenant des acides gras polyinsaturés linoléiques ou alpha-linoléniques (dans la proportion de 1 à 6, selon les recommandations et nos résultats antérieurs), de triglycérides formés d'acide oléique et de triglycérides formés d'acide stéarique.

La synthèse des triglycérides d'acides gras a été réalisée par voie enzymatique, comme il a déjà été décrit [1].

### ***Effet-dose d'acide oléique***

Sept groupes de rats ont reçu chacun des aliments de composition identique en acides gras indispensables : les acides linoléique et alpha-linolénique. Mais la teneur en acide oléique a été variable, située entre 0 et 6 000 mg pour 100 g d'aliments.

Trois semaines avant l'accouplement, sept lots de femelles ont reçu chacun un des régimes. Les mâles de leurs portées ont été sacrifiés (par décapitation et exsanguination) à 21 jours (sevrage) pour un groupe d'animaux, à 60 jours pour un autre groupe. Sur ces animaux, ont été analysés les profils en acides gras du cerveau entier, de la myéline des terminaisons nerveuses (synaptosomes), du nerf sciatique et de divers organes (foie, rein, testicules, muscle et cœur).

Les lipides ont été extraits par le chloroforme-méthanol selon la méthode de Folch ; les esters méthyliques ont été obtenus selon la technique de Morrisson, à l'aide de BF<sub>3</sub> méthanolique ; les acides gras ont été analysés en utilisant une colonne capillaire. Toutes les techniques sont au point au laboratoire et ont été publiées. Les protocoles expérimentaux ont été approuvés et sont en accord avec les directives du gouvernement (ministère de l'Agriculture, autorisation n° 03007, du 4 juin 1991).

Le contenu stomacal des animaux nouveau-nés a été analysé chez des animaux sacrifiés à 14 jours, et non à 21 jours comme pour les analyses d'organes. En effet, jusqu'à 14 jours, l'alimentation des rats est essentiellement lactée ; l'analyse du contenu de leur estomac donne par conséquent une indication assez précise de la composition du lait qu'ils ont absorbé ; au-delà de 14 jours, l'alimentation semi-synthétique ingérée par les animaux « dilue » le lait absorbé.

### ***Analyses statistiques***

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant les tests *t* de Student et ANOVA.

### **Résultats**

Le *tableau* récapitule, pour des animaux de 21 jours, les principales variations de concentration d'acides gras en comparant, d'une part, un régime carencé en acide oléique (0 g/100 g) et, d'autre part, le maximum fourni dans cette expérimentation (6 g/100 g).

### ***Effets de doses croissantes d'acide oléique dans l'alimentation sur la teneur de cet acide dans les tissus de 21 jours***

**18:1(n-9).** La *figure 1* montre que, dans le foie, le muscle, le cœur, les reins et les testicules, la concentration constante d'acide oléique (le plateau de la courbe) est atteinte aux environs de 4 g

d'acide oléique pour 100 g d'alimentation. En-deçà de cette dose, la réponse est croissante. Entre 0 et 6 g/100 g d'acide oléique d'alimentation, le 18:1(n-9) augmente de 186, 98, 132, 144 et 90 % respectivement dans le cœur, le foie, le muscle, les reins et les testicules. Dans le cerveau, la myéline et les terminaisons nerveuses, la teneur d'acide oléique reste optimale et constante, quelle que soit la quantité de cet acide dans l'alimentation. En revanche, dans le nerf sciatique, la concentration en acide oléique est augmentée de 53 % entre 0 et 6 g de cet acide dans l'alimentation.

**16:1 (n-7).** La *figure 2* montre que la concentration du 16:1(n-7) diminue de 57 % dans le foie et de 54 % dans le muscle quand la teneur de l'acide oléique passe de 0 à 6 g/100 g d'alimentation. Au-delà, un plateau est observé. Un même profil est observé dans le cœur, les reins et les testicules, mais avec une amplitude moindre (diminution de 44, 36 et 36 %, respectivement). Dans le système nerveux, l'absence de variation de la concentration en acide oléique quand la teneur de cet acide augmente dans l'alimentation ne s'accompagne pas de modifications de la concentration du 16:1(n-7) dans le cerveau, la myéline et les terminaisons nerveuses. En revanche, dans le nerf sciatique, une diminution du 16:1(n-7) (47 % entre 0 et 6 g/100 g d'acide oléique dans l'alimentation) accompagne l'accroissement de l'acide oléique. Le plateau est observé pour 3 g d'acide oléique pour 100 g d'alimentation.

**18:1 (n-7).** La *figure 3* montre que la concentration de 18:1(n-7) diminue dans le foie, le muscle, le rein et les testicules (32, 32, 15, 14 %, respectivement) quand la teneur en acide oléique augmente dans l'alimentation (entre 0 et 6 g/100 g). Elle est stabilisée vers 3-4 g/100 g d'alimentation. Le cœur n'est pas touché. Le 18:1(n-7) n'est pas modifié dans le système nerveux (y compris dans le nerf sciatique) quand la teneur en acide oléique augmente dans l'alimentation.

**16:0 (résultats non montrés).** L'augmentation de l'acide oléique dans l'alimentation induit une diminution de l'acide palmitique, en particulier dans le muscle (42 %) et, avec moins d'amplitude, dans le cœur, le foie, les reins et les testicules (24, 23, 10, 20 %, respectivement). La concentration en acide palmitique n'est pas significativement modifiée dans le système nerveux quand la teneur en acide oléique augmente dans les aliments. Dans le nerf sciatique, la diminution est de 28 %.

**18:0 (résultats non montrés).** L'augmentation de la teneur en acide oléique dans l'alimentation n'affecte (significativement) pas ou que peu la concentration de l'acide stéarique dans les organes, sauf dans le muscle, où elle est diminuée de 26 % ; il en est de même pour le système nerveux qui n'est pas significativement modifié, sauf dans le nerf sciatique où elle est diminuée de 13 %.

**Somme (n-6) (résultats non montrés).** La somme des acides gras (n-6) n'est pas constante, quelle que soit la dose d'acide oléique dans l'alimentation. Elle est diminuée de 19, 16, 20, 37 % respectivement dans le cœur, le foie, les reins et les testicules. Dans le système nerveux, la somme des (n-6) est stable dans le cerveau, la myéline et les terminaisons nerveuse, mais diminue de 32 % dans le nerf sciatique. Globalement (résultats non montrés), la concentration de 22:5(n-6) est constante dans tous les organes, quelle que soit la teneur en acide oléique dans les aliments. Mais les concentrations sont inférieures à 2 % pour le cœur, le foie, le muscle, les reins, le cerveau, le nerf sciatique, les synaptosomes et la myéline. Seuls les testicules présentent d'importantes quantités de cet acide. Il est à noter que la diminution de la somme des (n-6) dans le rein et le cœur ne porte pas sur le 22:5(n-6).

**Somme (n-3)** (résultats non montrés). L'augmentation de la teneur en acide oléique dans les aliments ne modifie pas la somme des (n-3) dans les organes, y compris dans le système nerveux. Globalement la concentration de 22:6(n-3) dans les organes n'est pas modifiée par la teneur en acide oléique dans les aliments.

#### ***Composition en acides gras des contenus stomacaux***

Les contenus reflètent la composition des laits produits par les mères et absorbés par les rats (résultats non montrés). Les teneurs en 18:1(n-9) des contenus stomacaux augmentent quand la teneur de l'acide oléique croît dans les aliments. La croissance est régulière, sans plateau, tout au moins dans les conditions de cette expérimentation.

En parallèle avec cette augmentation, le 16:1(n-7) diminue, mais pour atteindre un plateau à 3 g d'acide oléique pour 100 g d'aliments. En revanche, le 18:1(n-7) des contenus stomacaux reste stable, quelles que soient les teneurs en acide oléique dans les aliments.

Le 16:0 diminue largement. En revanche, le 18:0 n'est pas modifié. Le 22:5(n-6) et le 22:6(n-3) sont pratiquement absents. Les sommes des (n-3) et des (n-6) ne sont pas modifiées en fonction de la teneur de l'acide oléique dans les aliments.

#### ***Effets de doses croissantes chez des animaux de 60 jours***

Globalement, notamment pour le 16:0, le 18:1(n-9), le 16:1(n-7) et le 18:1(n-7) (*figures 4 et 5*), les résultats sont similaires à ceux obtenus avec des animaux de 21 jours, mais avec quelques différences notables, en particulier une légère décroissance de la concentration de l'acide oléique dans le foie et le rein pour la plus forte teneur en acide oléique dans l'alimentation.

### **CONCLUSION**

#### **...Et discussion**

Dans les structures cérébrales examinées, l'absence de modifications de la concentration en 18:1(n-9) par la teneur en acide oléique de l'alimentation permet de proposer plusieurs hypothèses.

Soit le système nerveux est prioritaire dans la captation de l'acide oléique, d'où la possibilité de mécanismes de transport spécifiques et actifs au niveau de la barrière hémato-encéphalique, mais l'acide oléique déutéré alimentaire n'est pas retrouvé intact dans le cerveau, semblant exclure une origine alimentaire [40]. Soit il est apte à synthétiser la totalité de l'acide oléique qui lui est nécessaire, indépendamment de sa présence dans l'alimentation. Or, en relation avec la myélinisation, le cerveau [41] ainsi que le système nerveux périphérique [42] synthétisent l'acide oléique à partir de l'acide stéarique. L'acide stéarique est activement synthétisé par le cerveau [43, 44], mais il peut être d'origine exogène, en passant à travers la barrière hémato-encéphalique [45, 46]. De plus, le passage des acides gras saturés à travers la barrière hémato-encéphalique est utilisé en imagerie en vue d'examiner la transduction des signaux et la neuroplasticité impliquant les phospholipides [47].

Toutefois, en ce qui concerne les tissus autres que ceux du système nerveux, c'est bien l'acide oléique lui-même qui doit être apporté dans l'alimentation. En effet, la supplémentation du régime avec de l'acide stéarique (à deux concentrations dans les aliments : 1,6 et 8,6 %) ne modifie pas la teneur en 18:1(n-9) des tissus, les (n-7) restant augmentés [1]. Ainsi, la delta-9-désaturase serait plus active sur le 16:0 que sur le 18:0 pour synthétiser respectivement le 16:1(n-7) et le 18:1(n-9). D'une manière générale, le 16:1(n-7) est considéré comme un bon témoin de lipogenèse alors que le palmitate constitue la molécule prédominante synthétisée lors de la lipogenèse provoquée par les glucides, notamment chez l'homme [48].

Il est à noter que la carence en acide oléique n'entraîne que peu ou pas de modifications des acides gras polyinsaturés. Or, l'acide oléique dans l'alimentation protégerait la série (n-3) [35].

En donnant à des groupes d'animaux des quantités différentes et croissantes d'acide oléique, l'expérimentation dose-effet montre que la quantité minimale pour stabiliser sa teneur dans les organes se situe à 4 g d'acide oléique pour 100 g d'alimentation pendant la période de gestation-lactation, c'est-à-dire pour des rats de 21 jours. Il en est globalement de même pour des animaux de 60 jours, mais de fortes doses d'acide oléique dans l'alimentation semblent induire une diminution de cet acide dans certains organes comme le cœur et le foie.

Concernant les contenus stomacaux, une croissance régulière de la concentration de l'acide oléique est observée alors qu'un plateau de la concentration de cet acide a été déterminé dans les organes vers 3-4 g/100 g d'aliments. Ces résultats montrent que l'excès de l'acide oléique dans le lait est vraisemblablement utilisé à des fins énergétiques.

L'ensemble de ces expérimentations montre que la carence alimentaire en acide oléique dans l'alimentation ne permet pas à certains organes de présenter une composition normale en 18:1(n-9). La teneur en 18:1(n-9) dans les membranes est donc le résultat de l'activité de la delta-9-désaturase, mais aussi de la quantité de cet acide dans le régime alimentaire. L'acide oléique est donc partiellement essentiel, notamment pendant la période de gestation-allaitement, au moins chez le rat. Les relations entre les physiologies cellulaires et subcellulaires et la teneur en acide oléique des membranes restent à déterminer.

## **Remerciements**

Ces travaux ont été financés par l'Inserm, l'INRA et Lesieur. Les auteurs tiennent à remercier Monsieur Strickland pour sa traduction en anglais.

## **REFERENCES**

1. BOURRE JM, DUMONT OL, CLEMENT ME, DURAND GA (1997). Endogenous synthesis cannot compensate for absence of dietary oleic acid in rats. *J Nutr*, 127: 488-93.
2. TSIMIKAS S, PHILIS-TSIMIKAS A, ALEXOPOULOS S, SIGARI F, LEE C, REAVEN PD (1999). LDL isolated from Greek subjects on a typical diet or from American subjects on an oleate-supplemented diet induces less monocyte chemotaxis and adhesion when exposed to oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 19 : 122-30.



3. MASSARO M, CARLUCCIO MA, DE CATERINA R (1999). Direct vascular antiatherogenic effects of oleic acid: a clue to the cardioprotective effects of the Mediterranean diet. *Cardiologia*, 44 : 507-13.
4. ZAMBON A, SARTORE G, PASSERA D, *et al.* (1999). Effects of hypocaloric dietary treatment enriched in oleic acid on LDL and HDL subclass distribution in mildly obese women. *J Intern Med*, 246 : 191-201.
5. SACKS FM, STAMPFER MJ, MUNOZ A, MCMANUS K, CANESSA M, KASS EH (1987). Effect of linoleic and oleic acids on blood pressure, blood viscosity, and erythrocyte cation transport. *J Am Coll Nutr*, 6 : 179-85.
6. GIRON MD, SANCHEZ F, HORTELANO P, PERIAGO JL, SUAREZ MD (1999). Effects of dietary fatty acids on lipid metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Metabolism* 48 : 455-60.
7. GUMBINER B, LOW CC, REAVEN PD (1998). Effects of a monounsaturated fatty acid-enriched hypocaloric diet on cardiovascular risk factors in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 21 : 9-15.
8. CORROCHER R, PAGNAN A, AMBROSIO GB, *et al.* (1992). Effects induced by olive oil-rich diet on erythrocytes membrane lipids and sodium-potassium transports in postmenopausal hypertensive women. *J Endocrinol Invest*, 15 : 369-76.
9. RAO CV, ZANG E, REDDY BS (1993). Effect of high fat corn oil, olive oil and fish oil on phospholipid fatty acid composition in male F344 rats. *Lipids*, 28 : 441-7.
10. PERIAGO JL, DE LUCCHI C, GIL A, SUAREZ MD, PITA ML (1988). Lipid composition of liver microsomes in rats fed a high monounsaturated fatty acid diet. *Biochim Biophys Acta*, 962 : 66-72.
11. PERIAGO JL, PITA ML, SANCHEZ DEL CASTILLO MA, CAAMANO G, SUAREZ MD (1989). Changes in lipid composition of liver microsomes and fatty acyl-CoA desaturase activities induced by medium chain triglyceride feeding. *Lipids*, 24 : 383-8.
12. PERIAGO JL, SUAREZ MD, PITA ML (1990). Effect of dietary olive oil, corn oil and medium-chain triglycerides on the lipid composition of rat red blood cell membranes. *J Nutr*, 120 : 986-94.
13. PAGNAN A, CORROCHER R, AMBROSIO GB, *et al.* (1989). Effects of an olive-oil-rich diet on erythrocyte membrane lipid composition and cation transport systems. *Clin Sci*, 76 : 87-93.
14. KLINGENBERG IL, KNABE DA, SMITH SB (1995). Lipid metabolism in pigs fed beef tallow or high-oleic acid sunflower oil. *Comp Biochem Physiol Mol Biol*, 110 : 183-92.
15. SEIQUER I, MARTINEZ-VICTORIA E, MANAS M, HUERTAS JR, BALLESTA MC, MATAIX FJ (1996). Long-term effects on lipid metabolism in miniature swine (*Sus scrofa*) of diets enriched in saturated, monounsaturated and polyunsaturated (n-6 and n-3) fatty acids. *Arch Physiol Biochem*, 104 : 20-9.
16. VOGNILD E, ELVEVOLL EO, BROX J, *et al.* (1998). Effects of dietary marine oils and olive oil on fatty acid composition, platelet membrane fluidity, platelet responses, and serum lipids in healthy humans. *Lipids*, 33 : 427-36.

17. MARRA F, RICCARDI D, MELANI L, *et al.* (1998). Effects of supplementation with unsaturated fatty acids on plasma and membrane lipid composition and platelet function in patients with cirrhosis and defective aggregation. *J Hepatol*, 28 : 654-61.
18. LU YF, WU HL (1994). Effect of monounsaturated fatty acids under fixed P/S and n-6/n-3 ratios on lipid metabolism in rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 40 : 189-200.
19. GIRON MD, MATAIX FJ, FAUS MJ, SUAREZ MD (1989). Effect of long-term feeding olive and sunflower oils on fatty acid composition and desaturation activities of liver microsomes. *Biochem Int*, 19 : 645-56.
20. HART CM, GUPTA MP, EVANOFF V (1997). Oleic acid reduces oxidant stress in cultured pulmonary artery endothelial cells. *Exp Lung Res*, 23 : 405-25.
21. HIRSCHI KK, MINNICH BN, MOORE LK, BURT JM (1993). Oleic acid differentially affects gap junction-mediated communication in heart and vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol*, 265 : C1517-26.
22. VISCARDI RM, MAX SR (1993). Unsaturated fatty acid modulation of glucocorticoid receptor binding in L2 cells. *Steroids*, 58 : 357-61.
23. VISCARDI RM, STRAUSS K, HASDAY JD (1997). Oleic acid stimulates rapid translocation of cholinephosphate cytidyltransferase in type II cells. *Biochim Biophys Acta*, 1349 : 157-70.
24. KHAN WA, BLOBE G, HALPERN A, *et al.* (1993). Selective regulation of protein kinase C isoenzymes by oleic acid in human platelets. *J Biol Chem*, 268 : 5063-8.
25. CHEN SG, MURAKAMI K (1994). Effects of *cis*-fatty acid on protein kinase C activation and protein phosphorylation in the hippocampus. *J Pharm Sci Technol*, 48 : 71-5.
26. WITT MR, POULSEN CF, LUKENSMEJER B, *et al.* (1999). Structural requirements for the interaction of unsaturated free fatty acids with recombinant human GABAA receptor complexes. *Ann NY Acad Sci*, 868 : 697-700.
27. ANTRAS-FERRY J, LE BIGOT G, ROBIN P, ROBIN D, FOREST C (1994). Stimulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase gene expression by fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun*, 203 : 385-91.
28. ROCHE E, BUTEAU J, ANIENTO I, REIG JA, SORIA B, PRENTKI M (1999). Palmitate and oleate induce the immediate-early response genes *c-fos* and *nur-77* in the pancreatic beta-cell line INS-1. *Diabetes*, 48 : 2007-14.
29. VAN DER LEE KA, VORK MM, DE VRIES JE, *et al.* (2000) Long-chain fatty acid-induced changes in gene expression in neonatal cardiac myocytes. *J Lipid Res*, 41 : 41-7.

30. LEFEVRE P, DIOT C, LEGRAND P, DOUAIRE M (1999). Hormonal regulation of stearoyl coenzyme-A desaturase 1 activity and gene expression in primary cultures of chicken hepatocytes. *Arch Biochem Biophys*, 368 : 329-37.
31. LEGRAND P, CATHELIN D, FICHOT MC, LEMARCHAL P (1997). Inhibiting delta-9-desaturase activity impairs triacylglycerol secretion in cultured chicken hepatocytes. *J Nutr*, 127 : 249-56.
32. ALEXANDER JW, VALENTE JF, GREENBERG NA, *et al.* (1998). Dietary omega-3 and omega-9 fatty acids uniquely enhance allograft survival in cyclosporine-treated and donor-specific transfusion-treated rats. *Transplantation*, 65 : 1304-9.
33. POLETTE M, HUET E, BIREMBAUT P, MAQUART FX, HORNEBECK W, EMONARD H (1999). Influence of oleic acid on the expression, activation and activity of gelatinase A produced by oncogene-transformed human bronchial epithelial cells. *Int J Cancer*, 80 : 751-5.
34. SZTRIHA L, BETZ AL (1991). Oleic acid reversibly opens the blood-brain barrier. *Brain Res*, 550 : 257-62.
35. NAVARRO MD, PERIAGO JL, PITA ML, HORTELANO P (1994). The n-3 polyunsaturated fatty acid levels in rat tissue lipids increase in response to dietary olive oil relative to sunflower oil. *Lipids*, 29 : 845-9.
36. PERICHON R, BOURRE JM (1995). Peroxisomal beta-oxidation activity and catalase activity during development and aging in mouse liver. *Biochimie*, 77 : 288-93.
37. BOURRE JM, FRANCOIS M, YOUYOU A, *et al.* (1989). The effects of dietary alpha-linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning tasks in rats. *J Nutr*, 119 : 1880-92.
38. BOURRE JM, DUMONT O, PASCAL G, DURAND G (1993). Dietary alpha-linolenic acid at 1.3 g/kg maintains maximal docosahexaenoic acid concentration in brain, heart and liver of adult rats. *J Nutr*, 123 : 1313-9.
39. PAI T, YEH YY (1997). Desaturation of stearate is insufficient to increase the concentrations of oleate in cultured rat hepatocytes. *J Nutr*, 127 : 753-7.
40. EDMOND J, HIGA TA, KORSACK RA, BERGNER EA, LEE WN (1998). Fatty acid transport and utilization for the developing brain. *J Neurochem*, 70 : 1227-34.
41. CARREAU JP, DAUDU O, MAZLIAK P, BOURRE JM (1979). Palmitoyl-CoA and stearyl-CoA desaturase in mouse brain microsomes during development in normal and neurological mutants (Quaking and Jimpy). *J Neurochem*, 32 : 659-60.
42. GARBAY B, BOIRON-SARGUEIL F, SHY M, *et al.* (1998). Regulation of oleoyl-CoA synthesis in the peripheral nervous system: demonstration of a link with myelin synthesis. *J Neurochem*, 71 : 1719-26.

43. BOURRE JM, DAUDU O, BAUMANN N (1976). Ontogenesis of three fatty acid synthesizing systems in cerebral microsomes: relation to myelinization. *Biochimie*, 58 : 1277-9.
44. MORAND O, BAUMANN N, BOURRE JM (1979). *In vivo* incorporation of exogenous [1-14C]stearic acid into neurons and astrocytes. *Neurosci Lett*, 13: 177-81.
45. BOURRE JM, GOZLAN-DEVILLIERRE N, DAUDU O, BAUMANN N (1978). Is there a blood-brain relationship for saturated fatty acids during development? *Biol Neonate*, 34 : 182-6.
46. BERNERT JT, BOURRE JM, BAUMANN NA, SPRECHER H (1979). The activity of partial reactions in the chain elongation of palmitoyl-CoA and stearoyl-CoA by mouse brain microsomes. *J Neurochem*, 32 : 85-90.
47. RAPOPORT SI, PURDON D, SHETTY HU, *et al.* (1997). *In vivo* imaging of fatty acid incorporation into brain to examine signal transduction and neuroplasticity involving phospholipids. *Ann NY Acad Sci*, 820 : 56-73.
48. AARSLAND A, WOLFE RR (1998). Hepatic secretion of VLDL fatty acids during stimulated lipogenesis in men. *J Lipid Res*, 39 : 1280-6.

Illustrations

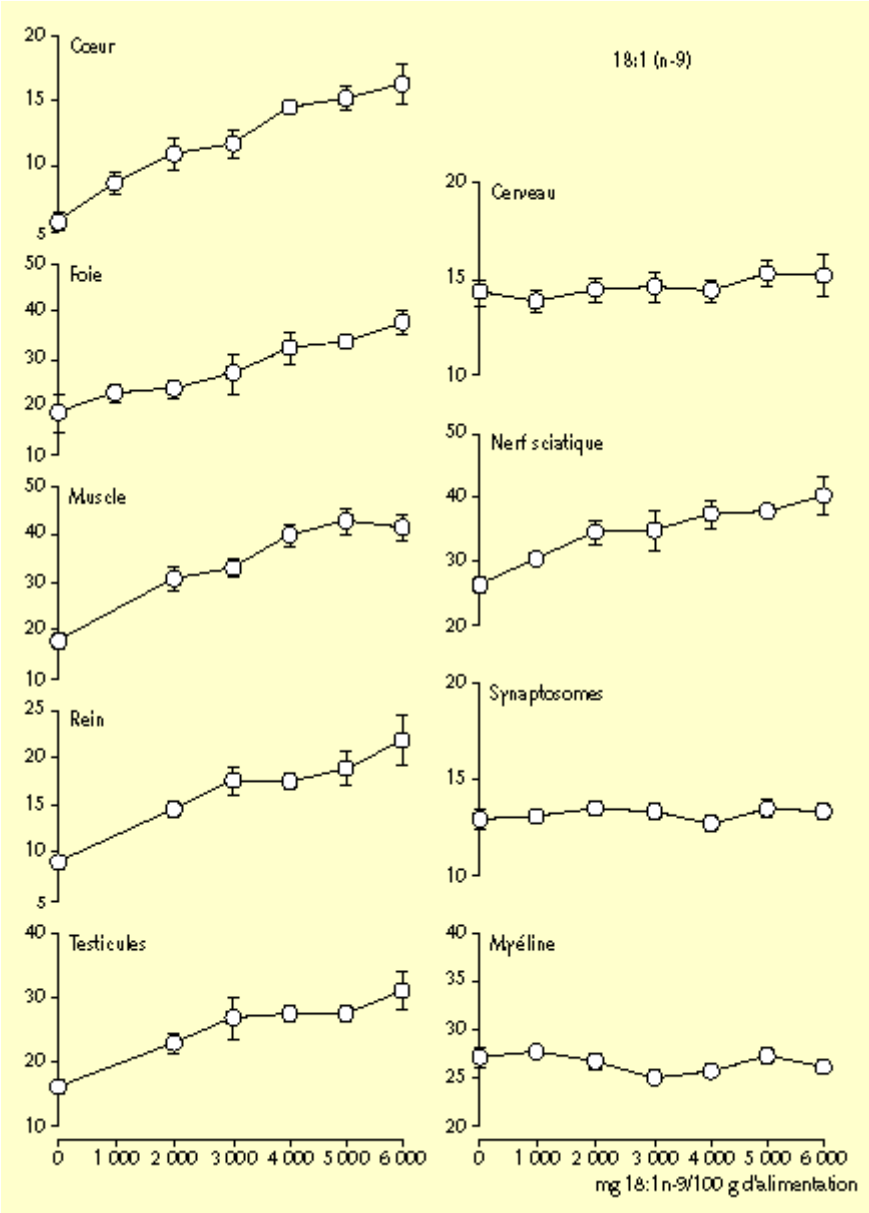


Figure 1.

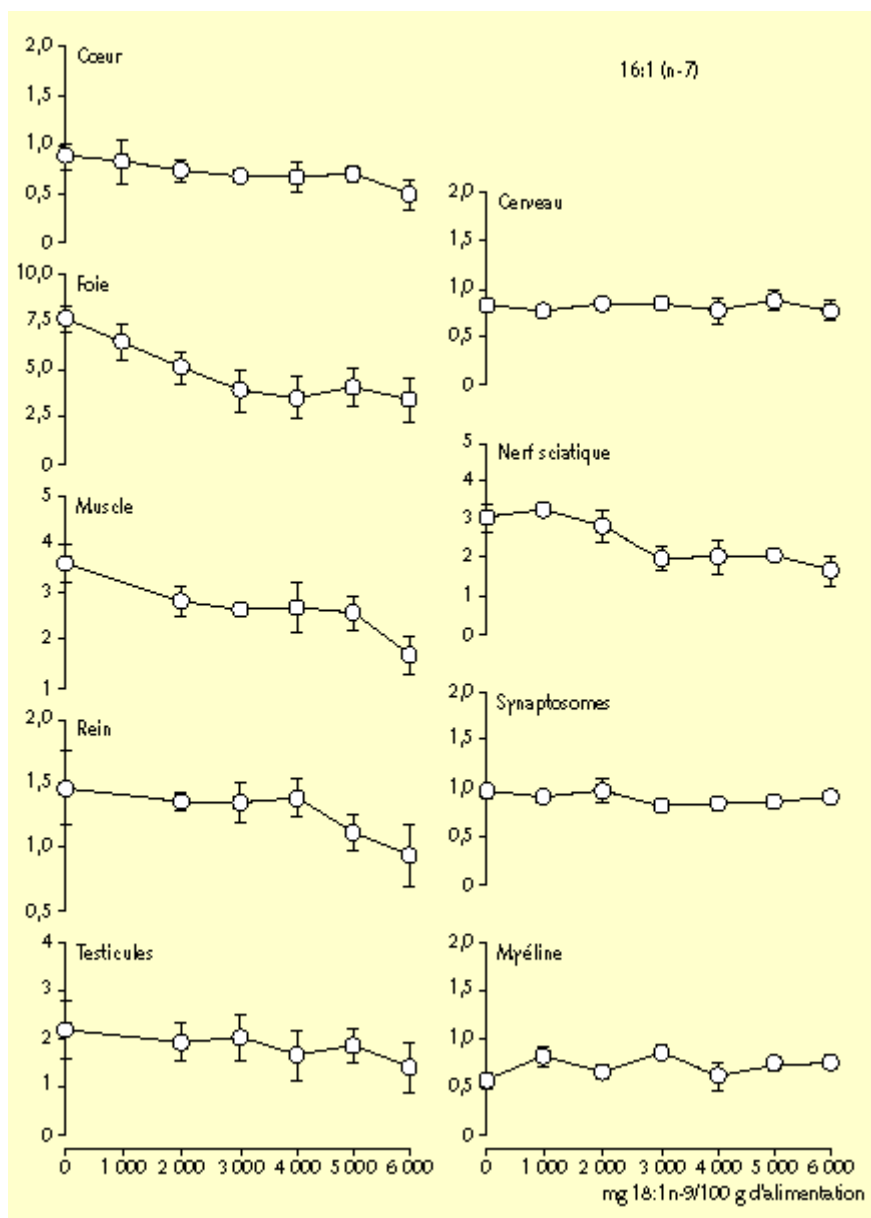


Figure 2.

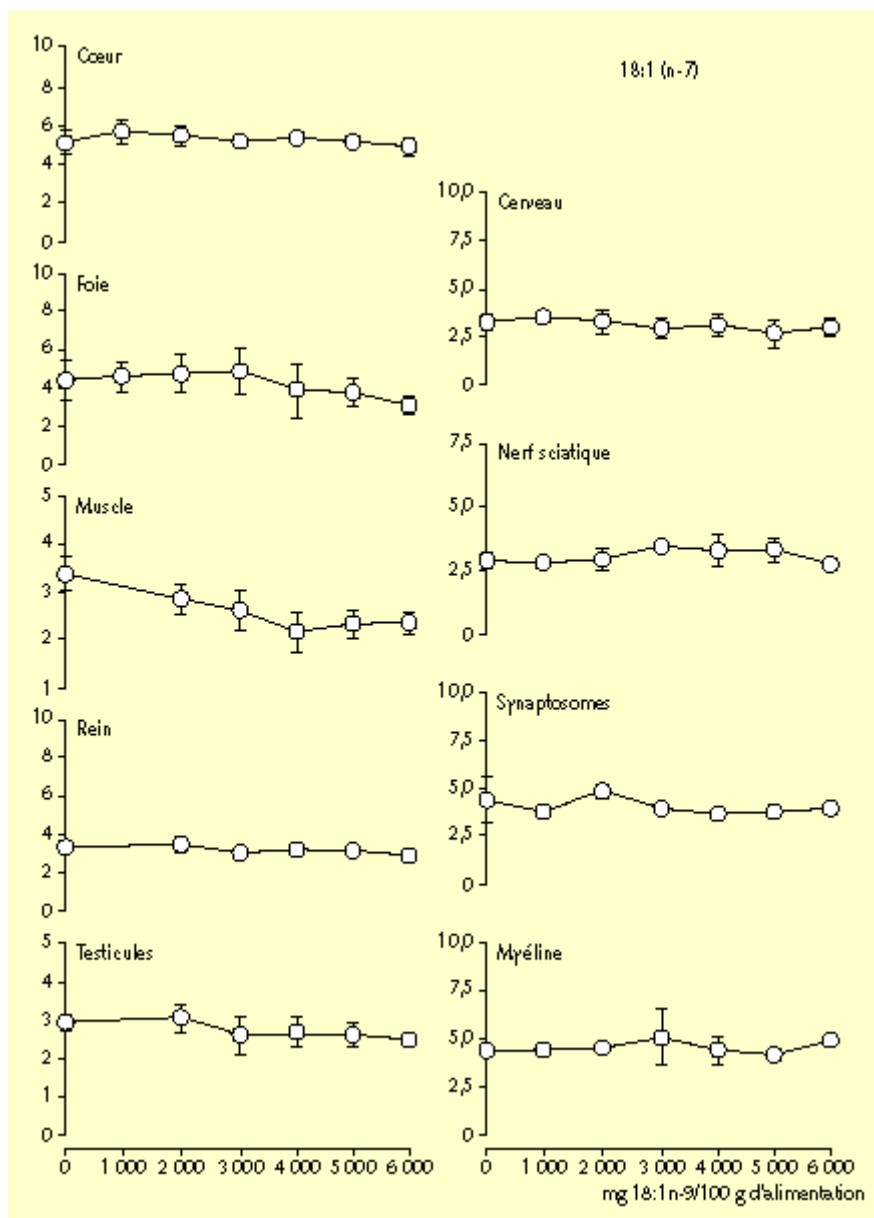


Figure 3.

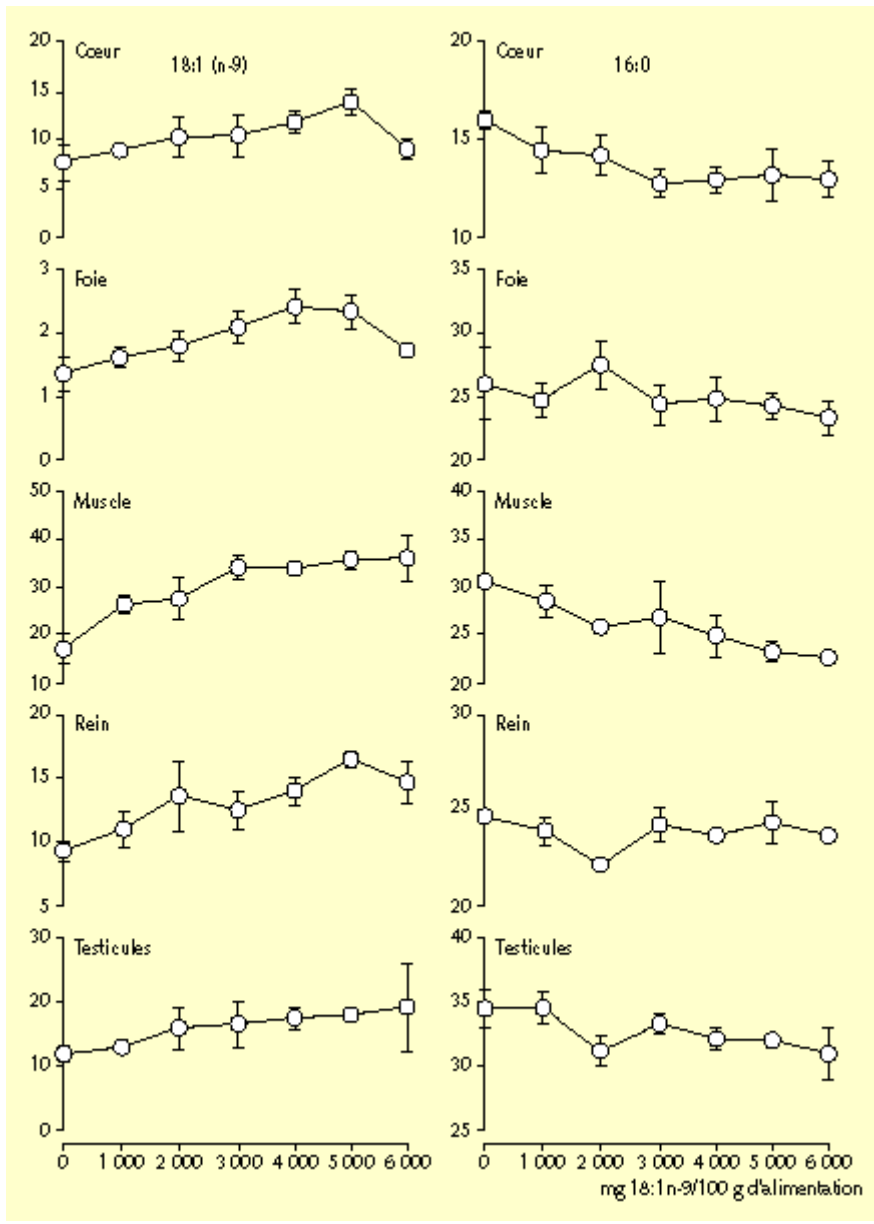


Figure 4.



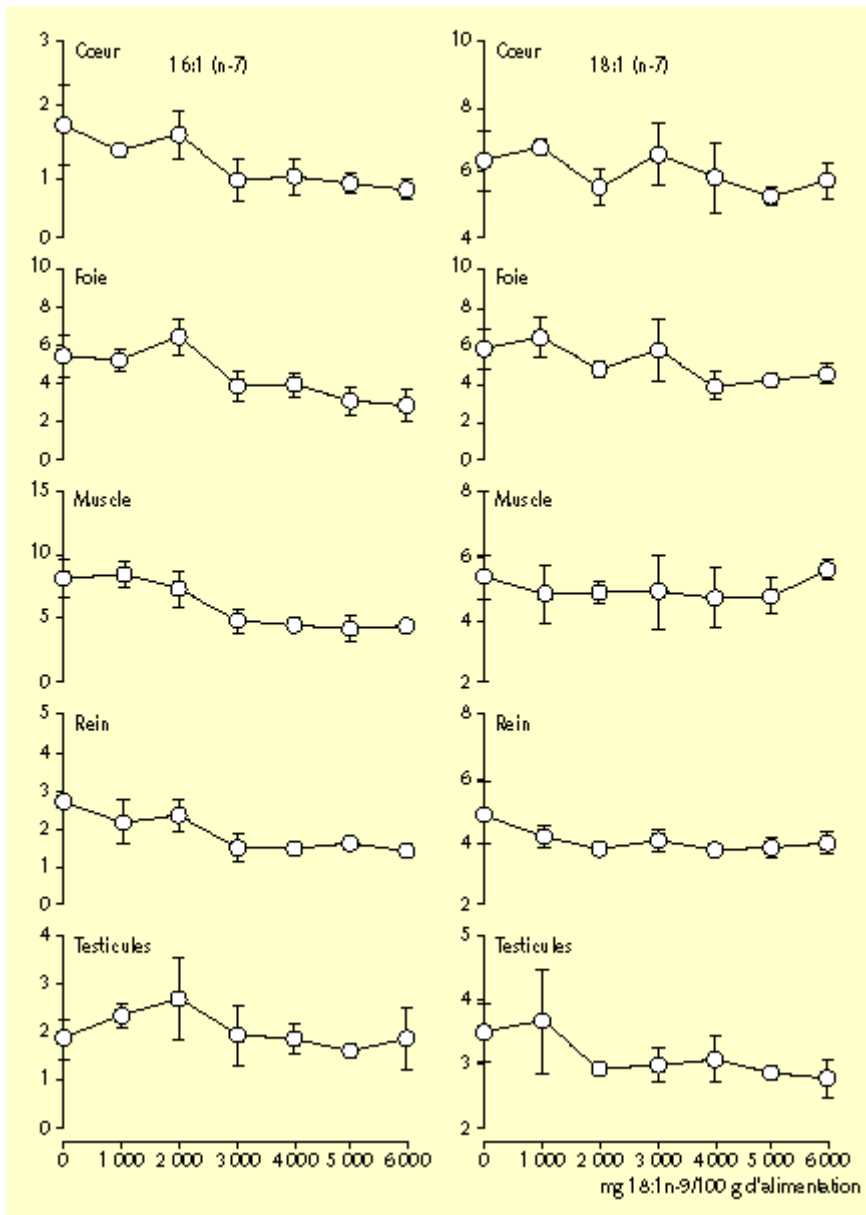


Figure 5.

Tableau. Récapitulatif : variations de concentrations de certains acides gras dans les tissus, entre 0 et 6 g d'acide oléique/100 g d'aliment.

Acides gras g/100 g	18:1n-9			16:1n-7			18:1n-7			16:0			18:0			Σ (n-6)		
	0	6	%	0	6	%	0	6	%	0	6	%	0	6	%	0	6	%
Cœur	5,6	16,5	185,7	0,9	0,5	- 44,0	5,1	4,8	-	18,3	13,9	- 24,0	18,5	20,1	-	40,5	32,9	- 18,7
Foie	18,6	36,8	97,8	7,6	3,3	- 56,6	4,4	3,0	- 31,8	29,7	22,9	- 22,9	11,0	9,4	-	18,9	15,8	- 16,4
Muscle	17,6	40,9	132,4	3,5	1,6	- 54,3	3,4	2,3	- 32,3	37,6	21,9	- 41,7	9,7	7,2	- 25,7	11,3	12,3	-
Rein	8,8	21,5	144,3	1,4	0,9	- 35,7	3,3	2,8	- 15,1	24,3	21,9	- 9,87	13,5	12,6	-	35,4	28,3	- 20,1
Testicule	16,1	30,6	90,1	2,2	1,4	- 36,4	2,9	2,5	- 13,8	32,1	25,7	- 19,9	7,4	6,2	-	36,5	22,8	- 37,5
Cerveau	14,2	15,0	-	0,8	0,8	-	3,2	2,9	-	25,1	24,5	-	21,7	21,5	-	17,8	17,6	-
Nerf sciatique	26,2	40,0	52,6	3,0	1,6	- 46,6	2,9	2,7	-	28,7	20,7	- 27,8	7,1	6,2	- 12,6	12,1	8,2	- 32,3
Synaptosomes	12,9	13,2	-	0,9	0,9	-	4,3	3,8	-	23,0	22,7	-	23,1	22,6	-	20,2	19,3	-
Myéline	27,1	25,9	-	0,6	0,7	-	4,4	4,9	-	13,8	13,6	-	21,6	22,2	-	11,8	12,0	-