

## **Fonctionnalité, résilience, maintenance, acides gras insaturés Un exemple : l'acide linoléique et les récepteurs du LDL-cholestérol**

### **Functionality, resilience, maintenance and polyunsaturated fatty acids**

Oléagineux, Corps Gras, Lipides. Volume 8, Numéro 4, 321-7, Juillet - Août 2001, Dossier : "Aliments fonctionnels et lipides"

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

**Résumé** : Fonctionnalité, résilience, maintenance, et acides gras poly-insaturés. Il deviendra impossible dans le futur de poser le problème des apports nutritionnels conseillés sans se poser la question : Conseillés dans quel but ? Comptable, humanitaire, épanouissement individuel ? Obtenir une croissance, une reproduction, un gain de masse musculaire dans le plus court temps sont des objectifs de nutritionnistes zoo-techniciens. Dans ce système, l'objectif final est la mort programmée dans un abattoir dans le délai le plus court et le plus rentable possible. En nutrition humaine, l'objectif est d'obtenir la meilleure adaptabilité possible dans n'importe quelle situation et le plus longtemps possible. L'objectif n'est plus comme à la fin du xviii<sup>e</sup> et xix<sup>e</sup> siècle, d'obtenir une main-d'œuvre pouvant se développer et se reproduire le plus rapidement possible, assurer un travail physique efficace au moindre coût. Peut-être est-il la transmission des connaissances anciennes, l'acquisition et la transmission de connaissances nouvelles, durant le plus longtemps possible. Pour l'homme, la définition des apports nutritionnels conseillés devrait être la définition des marges de sécurité entre les apports minimaux acceptables et les apports maximaux tolérables. Ces marges de sécurité devraient permettre d'obtenir une fonctionnalité réelle, soit la meilleure conformation récepteurs-enzymes, malgré des status génétiques variés (mutations, polymorphisme, etc.), un environnement aléatoire, d'obtenir la résilience, l'adaptabilité individuelle, maximale, durant le plus longtemps possible (maintenance). Il n'existe pas d'autres possibilités de prévention des maladies conformationnelles nouvellement décrites. À titre d'exemple, les conditions d'obtention du niveau de régulation optimale du récepteur LDL, la dégradation sécrétoire de l'ApoB par le récepteur LDL sur le chemin de la sécrétion des VLDL, le caractère conditionnellement hypercholestérolémiant du palmitique conditionnellement athérogène de l'oléique, ainsi que de nouveaux résultats obtenus au cours d'études chez l'homme sain sont présentés.

**Mots-clés** : AGPI, acide linoléique, linoléique en sn-2, oléique, palmitique, myristique en sn-2, récepteurs-LDL, VLDL, fonctionnalité, résilience, maintenance, apports journaliers conseillés, limites minimales et maximales des apports acceptables...

**Summary** : In the future, we will not be able to talk about recommended dietary allowances, or dietary reference intake, or estimated average requirement, or adequate intake, without asking the question what for? Growth reproduction, productivity in the shortest time, are only the items of reflexion of animal nutritionists. In this system the final running down of the program is death in the

slaughter-house. In human nutrition the final running down may be the adaptability at any situation, not only to rapid growth, to fertility, to efficiency in muscular work, as at the end of 19th century, but also to the transmission of old, or acquisition and transmission of new knowledge during a long time. For man the definition of dietary reference intake must be the definition of safety margins between the lower tolerable intake and the upper tolerable intake. These safety margins must allow in the future to realize: - a real functionality or the best conformation or receptors and enzymes, in various genetic status (mutations, polymorphisms), preventing the new described conformational diseases. - Resilience or the best adaptability at any environment. - Investment in body maintenance for the best efficiency for a very long time (and not only during the shortest time in youth), for new thought themes, for a new paradigm. As an example, the up-regulation of LDL-receptor, the secretory degradation of ApoB by LDL-receptor on the path of the secretion of VLDL, and new results in human studies are discussed.

**Keywords :** PUFA, linoleic acid, linolenic in sn-2, oleic, palmitic, myristic in sn-2, LDL-receptors, VLDL, functionality, resilience, body maintenance, dietary reference intake, lower and upper tolerable intake levels, cholesterol esters, oxidized LDLs..

#### ARTICLE

*« La Science ne doit pas être une mutilation considérable de la Vérité »*

René Thom, 1984

Fonctionnalité, résilience, maintenance sont des domaines de physiologie très spécifiques de chaque espèce et particulièrement de l'espèce humaine. Comment les étudier ? Comment en tirer des conclusions pratiques ? Alors que, à l'évidence, ces questions peuvent très difficilement être étudiées chez l'animal, ces domaines sont à l'opposé des préoccupations habituelles des nutritionnistes formés à/par la nutrition animale.

Comment s'en imprégner sans y être chaque jour confronté dans la réalité de la médecine humaine ? Et pourtant c'est du destin de l'homme dont il s'agit.

*« Error of opinion may be tolerated when reason is left free to combat it »* disait déjà Thomas Jefferson en 1801 (*in* [1]).

Si l'étude chez l'animal, malheureusement, ne permet de concevoir qu'une partie du problème, l'étude chez l'homme doit aboutir à une synthèse qui permet de comprendre d'où il vient, où il souhaite aller et, tenant compte de cela, doit lui permettre de conserver le maximum de souplesse adaptative.

Nous voudrions montrer à propos des acides gras insaturés combien le chemin est long, de l'évaluation des besoins par rapport aux nécessités imposées par la croissance, aux notions de fonctionnalité remplie, de résilience conservée, de maintenance souhaitée.

## Notion de besoin

Beaucoup plus tôt qu'on l'imagine en général, cette notion a posé le problème :

- de la définition de l'« Apollon et de l'Ève » référent ;
- du refus du rat référent ;
- de « *The nature and significance of nutritional adaptation* » Waterlow [2].

Cette dernière notion s'oppose d'emblée au principal diktat de Claude Bernard : « La fixité du milieu intérieur est la condition d'une vie libre », principe très violemment critiqué dès 1934 par Barcroft (*in* [2]) « ... *if dressed up in modern language, seems to me just a little grotesque.* »

Pour Waterlow, trois formes d'adaptation peuvent être distinguées : génétique, physiologique et comportementale.

Si l'on ignore, pour l'instant, le niveau de variabilité génétique dans les possibilités d'adaptation physiologique, il faut, dans le cadre de l'adaptation physiologique, séparer la régulation homéostatique, toujours considérée à court terme, de la régulation de l'adaptation sur un long terme, très spécifique de l'espèce étudiée. Et dans ce cadre, il convient d'introduire la notion d'« *homeorhesis* »: lorsqu'une fonction devient défaillante pour une raison variable, par exemple la fonction cardiaque (péricardite encapsulante, « calcifiante » de jadis), les autres fonctions se règlent à son niveau selon la loi du plus petit commun dénominateur : ainsi, la croissance s'établira au niveau rendu possible par la diminution du débit cardiaque (nanisme péricardique). En effet, l'oxygène disponible et indispensable au niveau tissulaire dépend de ce débit cardiaque. Mais qu'une « réhabilitation » du cœur (« décapsulation » chirurgicale dans l'exemple choisi) intervienne, la croissance repartira selon une cinétique de « rattrapage » plus rapide que la cinétique de croissance habituelle : c'est le phénomène de « croissance compensatrice endogène » décrit par Schaeffer (1928), désigné également sous le terme de « *catch-up* » par Prader (1960).

Des mécanismes analogues, certes moins spectaculaires, plus lents, existent aussi chez l'adulte. Ils demeurent nettement plus difficiles à explorer. Ainsi, selon l'exemple de Waterlow [2], une diminution de la perte azotée obligatoire de seulement 2 mg/kg/jour, qui ne sera jamais significative sur le plan statistique sur une courte période, même de l'ordre du mois, représente une économie de masse maigre de 1,4 kg environ sur un an, l'inverse étant aussi vrai. Malgré cela, au bout de l'année, l'individu sera-t-il « *adapted* » (Waterlow [2]) ou « *depleted* » (Scrimshaw) ? Probablement les deux. Et pourra-t-il être considéré comme individu référent pour l'établissement d'apports nutritionnels conseillés ?

Dans les années 60-70, ces notions étaient déjà parfaitement connues. Ayant à étudier les apports souhaitables en acide linoléique *cis* (LA) chez des prématurés puis chez des nourrissons, nous nous sommes ainsi heurtés :

- aux problèmes de marqueurs biochimiques ou physiologiques d'un apport insuffisant ;
- à la notion de réserves plus ou moins importantes acquises *in utero* ;

- au problème de la durée de ces réserves, de leur utilisation ménagée en phase de croissance rapide ;

- aux moyens mis en place par l'organisme pour « ménager » ses réserves.

Plusieurs de ces éléments sont absents des études chez le rat. C'est ainsi qu'apparaissent à l'évidence des « mécanismes de suppléance endogène » s'épuisant lentement avec le temps [3]. Plus tard Lantz [4], en 1986, décrit ces mêmes phénomènes sous le nom de « redistribution systémique ».

Les quatre mécanismes - « adaptation », « homéostasie », « homeorhesis », « gestion du temps » - avaient pu fonctionner convenablement, être parfaitement repérés, dans le cadre de cette expérimentation. Il ne s'agissait d'ailleurs pas d'une expérimentation en régime lipidoprive (comme toujours chez le rat), éthiquement impossible chez le nourrisson : en dehors des nourrissons à l'allaitement maternel, l'apport énergétique total amené par les lipides variait selon les lots de 25 à 33 %, dont 8,5 à 13 % amené par l'acide oléique (OL), 0,5 à 5 % par l'acide linoléique (LA) et 0,4 à 0,55 % par l'acide alpha-linolénique (ALA).

Mais, loin du concept de Claude Bernard de la fixité du milieu intérieur, il apparaissait trois niveaux de besoins et deux niveaux de danger :

- entre 0,5 et 1 % de l'énergie sous forme de LA, le syndrome cutané de carence disparaît ;

- à 1,5 %, le gaspillage énergétique en atmosphère normale (humidité contrôlée), thermogénèse réduite (adaptation comportementale), conditions toutes deux réalisées par les couveuses des prématurés, disparaît ;

- à 1,5 % de l'énergie sous forme de LA, le rapport C20:3n-9/C20:4n-6, triène/tétraène, commence à baisser, pour atteindre son point le plus bas vers 3,5 %, au niveau des phospholipides, si des conditions suffisantes de transformation de LA en ses dérivés supérieurs sont mises en place ;

- à partir de 5 % chez le nourrisson, le taux d'arachidonique stagne, voire baisse au niveau des phospholipides circulants. Caster [5] a confirmé ce phénomène au niveau de divers tissus dont le tissu cardiaque chez le porc.

Trois niveaux de besoins, deux niveaux de danger : ainsi deux seuils, sous les 1,5 % de l'énergie totale en LA et au-dessus de 5-6 % de l'énergie totale en LA (du moins chez le porc), caractérisaient ce domaine dès 1970.

La période 1970-1990 permettra de mieux comprendre ces données soit par des études épidémiologiques (*figure 1*), soit par la mise en évidence de l'intérêt de l'expression des apports en grammes d'apport par kilogramme de poids corporel et par jour (*figure 2*).

Mais, pour mieux saisir l'existence d'un quatrième niveau de besoin autour de 5 à 6 % de l'énergie totale sous forme de LA, il fallait accéder au concept de « fonctionnalité » correspondant.

## Notion de fonctionnalité : acide linoléique (LA) et récepteurs du LDL-cholestérol

On peut définir cette notion de fonctionnalité comme « une interaction significative et bénéfique avec une ou un nombre limité de fonctions dans l'organisme », Roberfroid (1996).

Pour que ce « quatrième niveau » de besoin soit identifié, il fallait au préalable que l'importance du récepteur du LDL-cholestérol soit découverte. Ce travail, réalisé dans les années 70-75, a valu un prix Nobel à Brown et Goldstein [6].

En 1989, l'équipe de Rudel montrait que les acides gras insaturés augmentaient les niveaux d'ARNm du récepteur LDL [7]. L'année suivante, l'équipe de Hegsted montrait une diminution de 50 % de l'activité des récepteurs LDL chez des singes nourris avec un régime riche en acides gras saturés *versus* un régime riche en poly-insaturés [8]. L'hypothèse retenue, après une série d'études sur le catabolisme des LDL par des monocytes *in vitro* (monocytes provenant des cohortes de singes nourris aux divers régimes), fut l'existence de changements dans la fluidité membranaire pouvant altérer la conformation du récepteur LDL et/ou un besoin spécifique en acide linoléique pour la matrice phospholipidique du récepteur LDL, cela pour un fonctionnement optimum [9].

Dix ans plus tard, un travail réalisé chez l'homme par Clandinin [10], chez des hommes volontaires sains âgés de  $24 \pm 4,7$  ans, soumis durant 21 jours à quatre régimes différents séparés d'une période de *wash-out* d'au moins 21 jours, étudiant la synthèse de cholestérol endogène grâce au deutérium à deux niveaux différents d'apport en acide linoléique et deux niveaux d'acide palmitique, amène une confirmation.

*« It is apparent from the data presented herein that 18:2n-6 at 3% energy (i.e. the high 16:0/low 18:2n-6 diet) was not sufficient to up-regulate LDL-receptor activity. »*

Très clairement, un apport inférieur à 5-6 % de l'énergie totale (ET) sous forme d'acide linoléique limite considérablement l'efficacité des récepteurs LDL périphériques chez l'homme.

Au taux de 3 % de l'ET sous forme de linoléique chez l'homme, l'acide palmitique a un effet hypercholestérolémiant ; au-delà de 5-6 % de l'ET sous forme de linoléique, l'acide palmitique perd cet effet.

Une étude de Ramamoorthy *et al.* [11] chez le hamster conclut : « 16:0 can be viewed as a fatty acid which is conditionally hypercholesterolemic », cessant de l'être lorsque le régime amène seulement 300 mg de cholestérol pour 2 500 cal/jour, un minimum de 5 à 6 % de l'ET sous forme de LA, taux auquel le récepteur LDL est le plus performant : entre 5 à 8 % de l'ET sous forme de LA, entre 5 à 6 % pour Hayes et Khosla (*in* [11]). Deux autres conditions sont sans doute nécessaires : 30 à 33 % d'ET sous forme de lipides, le palmitique ne dépassant pas 8,7 % des apports énergétiques totaux.

Les hasards d'une étude sur le récepteur HDL (SR 131) chez le hamster [12] nous ont montré que le myristique en sn-2, à 2,4 % de l'ET, n'est pas non plus hypercholestérolémiant, cette fois même avec un apport en linoléique de 2,1 % de l'ET, c'est-à-dire avec un LDL-récepteur « sous-régulé », à un niveau de performances inférieur.

Les ANC 2000 en matières de lipides proposant 4 % de l'ET soit 10 g d'acide linoléique par jour pour un adulte consommant 2 200 kcal, il est à craindre que, à ce taux, les récepteurs périphériques LDL soient loin d'être à un niveau de performance optimal et que la potentialité fonctionnelle du linoléique ne puisse totalement s'exprimer. Ce conseil de 4 % de l'ET est même, par ailleurs, minoré par le spectre de la surcharge en acide linoléique (inexistante d'ailleurs en France) soulevé à plusieurs reprises.

Un risque de peroxydation non contrôlée du linoléique existe-t-il à 5-6 % d'ET amené sous forme de linoléique ? Si l'on considère la teneur en acides gras en n-6 des phospholipides ainsi induite, il n'y en a pas la moindre preuve : c'est autour ou au-delà d'un apport alimentaire de 11,5 % de l'ET sous forme de LA que l'on a pu voir le taux d'isoprostanes circulants et urinaires augmenter [13]. Or, le niveau de performances optimal du récepteur LDL est pratiquement atteint dès 5-6 % de l'ET et, à partir de 8 %, il n'est plus modifié.

Si l'on considère les LDL oxydées, on sait que ce qui se produit est essentiellement l'oxydation du linoléate de cholestérol. Or, le taux de linoléate de cholestérol dans notre expérience, chez le prématuré de 2 kg [14] ou l'adulte de 70 kg [15, 16], n'est pas forcément lié à l'apport en acide linoléique alimentaire. Les acides oléique, alpha-linolénique en sn-2, myristique en sn-2, sont les facteurs régulant ce taux tout autant sinon plus que la quantité de LA. Enfin, l'oxydabilité du linoléate de cholestérol dépend tout autant de cofacteurs anti-oxydants que des facteurs anti-oxydants habituellement évoqués. Les deux doivent être présents en même temps dans les LDL (particules ne contenant pas de mitochondries et donc dépendantes de leurs facteurs constitutifs, en général d'origine alimentaire, au moment de leur formation au niveau de l'hépatocyte).

### **Récepteurs LDL hépatiques et contrôle de l'entrée des VLD dans le courant sanguin**

Sans un apport énergétique de 5-6 % sous forme de LA, un taux d'oléique supérieur à 16 % de l'ET (49 g/jour) risque d'être dangereux et cela probablement même à des apports inférieurs.

Jusqu'ici les récepteurs LDL étaient réputés contrôler seulement la sortie des LDL du courant sanguin.

L'apo B et la « *microsomal triglyceride transfer protein* » (MTP), homologues de la protéine de stockage du jaune d'œuf, la lipovitelline, réalisent la première étape de la formation des VLDL. La seconde étape est modulée par la phospholipase D et A2. Il apparaît que l'ACAT2 (très stimuable par l'acide oléique) est la seule source d'esters de cholestérol pour les VLDL [17].

On savait que la production de VLDL était contrôlée par un niveau de la dégradation dite présécrétoire. Twisk *et al.* [18] viennent de montrer des interactions entre le récepteur LDL et les VLDL naissantes sur le chemin sécrétoire, qui résultent en un ciblage de l'apo B vers une dégradation présécrétoire. « *This... helps explain the previously noted effects of LDL-receptor status on VLDL productions rates in vivo.* »

Or, Alaupovic [19] vient de proposer de remplacer le classique critère de dangerosité sur le plan cardiovasculaire, c'est-à-dire le rapport LDL/HDL, par le rapport cholestérol non HDL/C-HDL, impliquant de ce fait les VLDL, inclus comme les LDL dans le cholestérol non HDL.

On voit mal dans ces conditions quel est l'intérêt du système préconisé par les ANC 2000 en matières de lipides, système qui « sous-régule » le récepteur LDL et immanquablement augmente les taux de VLDL entrant dans le sang circulant. Or, ce taux sera déjà également augmenté par le taux d'acide oléique de 49 g/jour pour 2 200 calories préconisé, niveau d'apport jamais normalement rencontré chez l'homme et entraînant d'ailleurs, chez le singe et chez l'homme au cours d'études expérimentales, des résultats inquiétants [20-22]. À cela s'ajoutera le ralentissement de la sortie des LDL du courant sanguin dû à la même « sous-régulation » des récepteurs LDL périphériques.

La crainte de Rudel devant le changement du rapport OL/LA que risque d'induire une promotion exagérée de l'acide oléique mérite d'être retenue et soigneusement analysée.

### **Notion de résilience : « élasticité » et « flexibilité »**

La notion de résilience venue du monde de la physique (ce qui résiste, plus ou moins, au choc est caractérisé par une résilience plus ou moins grande, dépendant de la déformation élastique possible) a traversé l'Atlantique, les États-Unis, pour aboutir en biochimie, vers les années 80, au Mental Retardation Center de l'UCLA. Elle a imperceptiblement changé de sens, signifiant une élasticité, une flexibilité, face aux possibilités de recherche de solutions pour répondre à des « besoins ». De même, le « besoin » paraissait devoir être défini comme une courbe en U.

« Seuls le linoléique deutéré et l'alpha-linolénique deutéré franchissent la barrière cérébrale... Les études (chez un modèle de raton nourri par sonde entérale) suggèrent que le besoin absolu de support de lipogénèse du cerveau s'accompagne d'une surprenante capacité d'adaptation métabolique en réponse à des variations substantielles dans les INPUT nutritionnels » [23].

Ainsi la résilience ou « élasticité » ou « flexibilité », ou surprenante capacité d'adaptation métabolique, et l'autonomie du cerveau sur le plan de la lipogénèse (en dehors de l'acide linoléique et de l'acide alpha-linolénique) peuvent être considérées comme des mécanismes pour épargner et protéger l'intégrité du développement cérébral. L'objectif premier devient donc, une fois le linoléique et l'alpha-linolénique fournis, de ne limiter en rien cette capacité d'adaptation métabolique, d'éviter absolument tout déséquilibre anti-physiologique capable d'induire cette limitation.

Des laboratoires de biochimie, cette notion de résilience est rapidement passée aux services de psychologie et de pédopsychiatrie d'Amérique du Nord, a retraversé l'Atlantique, pour donner lieu en France à la notion d'« enfant résilient » de Boris Cyrulnik et Boet [24], enfants définis comme remarquablement adaptables, ou tolérants, vis-à-vis de situations très difficiles qu'ils traversent sans dégâts importants. Mais, parallèlement, est né en Amérique du Nord le concept de « l'enfant téflon » [25] défini par l'incapacité à l'adaptation, soit primitive soit secondaire (due à l'éducation).

On pourrait souhaiter que des ANC, ouvrant la voie au maximum d'adaptabilité possible face à un environnement toujours aléatoire, soient des ANC de résilience et non des ANC limitant au maximum les adaptations possibles (des « ANC téflons »).

Il est facile de constater qu'une réelle évolution scientifique s'est faite ces dernières années en Amérique du Nord. Parti des RDA (*Recommended Dietary Allowances* en 1941-1989) ou AJR (apports journaliers recommandés), puis des DRI (*Dietary Reference Intake*) de 1994, bien moins présomptueux, le concept s'est encore élargi, prenant en compte les EAR (*Estimated Average*

*Requirement*), les AI (*Adequate Intake*) et enfin les TUL (*Tolerable Uptake Level*). L'EAR de tous les nutriments n'est pas connu, les RDA proviennent des EAR augmentés jusqu'à couvrir les besoins, au sens traditionnel, de 97-98 % du groupe de populations pour lesquels ils sont énoncés. Quand les EAR ne sont pas connus, les RDA ne peuvent être calculés un AI peut être énoncé, mais par définition il est plus subjectif.

L'arrivée des connaissances multiples sur les interactions dynamiques entre génotype, environnement et phénotype ainsi que les rares travaux publiés sur la diversité et l'individualité ont lentement amené à la notion d'espace *safe*, non dangereux entre les EAR et les TUL ou limites supérieures des apports acceptables, englobant cette fois les aspects fonctionnels. Il semble bien que ce soit la bonne voie.

Ainsi, un ANC dans le domaine des lipides, qui ferait passer 20 % de la population du phénotype A protecteur au phénotype B pathogène des LDL, paraîtrait difficilement acceptable, même s'il remplit les EAR et les RDA, si l'on se place sous cet angle de vue.

Si l'on prend les acides oléique, linoléique, alpha-linoléique en sn-2, sans parler de l'acide myristique en sn-2, on peut ainsi obtenir 3 ou 4 courbes en U. Il est essentiel que le déplacement sur l'une de ces courbes n'entraîne pas de dysfonctions physiologiques sur les autres et que soit modestement préservée la plus grande capacité d'adaptation métabolique individuelle possible.

Ainsi les apports (et/ou rapports) en acide oléique, linoléique, alpha-linoléique en sn-2, substrats compétitifs de la même 6-désaturase, déterminent d'une certaine façon la composition des phospholipides membranaires (selon l'individualité endocrino-métabolique du sujet).

De même, les apports (et/ou rapports) en acide oléique, linoléique, alpha-linoléique, myristique en sn-2, substrats compétitifs de la LCAT humaine (les deux derniers substrats étant privilégiés [26]), déterminent-ils la composition des esters de cholestérol de la circulation de retour (*transport reverse*) du cholestérol, leur teneur en oléate et en linoléate de cholestérol (sans doute aussi, selon le statut, en hormones stéroïdiennes du sujet).

L'acide oléique, par ailleurs, est non seulement un substrat privilégié de l'ACAT 2 mais semble l'induire, pouvant ainsi déséquilibrer la composition des esters de cholestérol allant du foie aux tissus périphériques et favoriser ainsi leur liaison dangereuse aux protéoglycannes de la paroi artérielle [20, 21].

À titre d'exemple, on est ainsi étonné de voir paraître dans les ANC 2000 l'apport conseillé de 49 g/jour d'acide oléique, taux non étudié jusqu'ici. La Lyon Diet Heart Study amène 27,7 g/jour. Les travaux de Rudel sur des souris transgéniques ont bien montré que les lipides poly-insaturés protègent contre l'athérosclérose, les mono-insaturés ne le faisant pas. « Le degré de promotion d'athérogénicité des LDL enrichies en oléate de cholestérol est proportionnel à la sécrétion hépatique d'oléate de cholestérol dans les lipoprotéines contenant de l'apo B. » L'étude chez l'homme, sur 2 800 sujets (ARIC Study) [22], a mis en évidence une relation inverse entre l'épaisseur de la paroi carotidienne considérée comme mesure de l'athérosclérose et le taux plasmatique de linoléate de cholestérol et, en revanche, une relation positive entre cette épaisseur et le taux d'oléate de cholestérol.



Pour ces raisons, Grundy [27] a demandé la recherche d'un « *tolerable uptake level* » et a proposé, comme première urgence, l'étude de régimes amenant 16 % de l'ET sous forme d'acide oléique, soit 39 g/jour pour 2 200 kcal.

De même, Rudel [21] a attiré l'attention sur un rapport trop élevé oléique/linoléique (OL/LA), au niveau des apports, entraînant plusieurs mécanismes de limitation des capacités métaboliques d'adaptation, de résilience.

Le rapport OL/LA préconisé par les ANC 2000 est de 5, dans la Lyon Diet Heart Study, il est de 3,6. Frappé par ces différences ainsi que par les travaux de Rudel [20, 21] et de Ma [22] sur l'excès d'oléate de cholestérol, de Nagy et Tontonoz [28-30] et de Mashima [31] sur l'excès de linoléate de cholestérol, nous nous sommes intéressés aux variations du pourcentage d'acide oléique ou de linoléique au niveau des esters de cholestérol circulant au cours d'études réalisées chez l'homme en France.

Une régulation très complexe au niveau de la LCAT devient évidente.

Chez le prématuré [14], lorsque l'apport (lait maternel) varie de 18,9 à 10,12 % de l'énergie totale en acide oléique, le pourcentage d'oléique dans les esters de cholestérol varie de 25 à 19,5 %. Chez l'adulte, avec des régimes qui comprennent entre 10 et 16 % de l'apport énergétique sous forme d'acide oléique, le pourcentage d'oléique dans les esters de cholestérol varie de 15,2 ( $\pm 2,2$  %) à 28 % ( $\pm 8$  %) [32]. Un résultat très curieux [15] de 16,39 % ( $\pm 1,3$  %) a été obtenu avec 13 % de l'apport énergétique sous forme d'acide oléique associé à environ 6 % d'acide linoléique, 1 % d'acide alpha-linolénique, rapport OL/LA de 2,8.

Dans nos études, le rapport OL/LA, prématurés ou adultes, a varié ainsi de 2 (lait maternel) à 3,63. À notre connaissance, la seule étude clinique conduisant à des rapports OL/LA proches de 5 est celle de Carmena *et al.* [33] ayant abouti à un mauvais résultat *versus* le régime tournesol et faisant évoquer une dangereuse association des LDL contenant de l'oléate de cholestérol avec des protéoglycanes de la paroi artérielle. Dans ces mêmes études, ou des études similaires, le pourcentage de LA dans les esters de cholestérol varie de 23 à 59 % (étude Margarín). Bien évidemment, le rapport OL/LA alimentaire contrôle en grande partie mais non totalement ces pourcentages au niveau des esters de cholestérol.

Ainsi les questions fondamentales qui se posent sont :

- quelle est la limite supérieure (et/ou inférieure) acceptable pour l'oléate de cholestérol, pour le linoléate de cholestérol chez l'homme ?

- quel est l'apport alimentaire en oléique, linoléique, alpha-linolénique en sn-2, myristique en sn-2, en matières grasses alimentaires, permettant d'y parvenir ?

Pour l'instant, la seule position scientifiquement et médicalement acceptable est de favoriser la capacité d'adaptation métabolique individuelle, la capacité de résilience. Le choix fait de conseiller un apport de 49 g d'oléique avec un rapport OL/LA de 5, sans études préalables, en particulier des phénotypes A ou B induits, contre les avertissements de Rudel, de Ma et de Grundy, paraît surprenant. Un tel apport d'oléique ne peut que bloquer toute capacité d'adaptation métabolique, toute résilience individuelle.

### **Notion de maintenance**

L'homme n'est pas une espèce à rotation rapide. L'homme n'est pas non plus un « *sex-related type* ». Sa productivité sur le plan de la fertilité est très faible : en fait, un étrange contrôle, même dans les populations primitives, amène autour de 7-8 enfants viables pour une femme.

Seule sa capacité à maîtriser par exemple le feu, à organiser sa maintenance biologique, par des moyens qui lui sont propres, lui a permis de survivre et de dominer les autres espèces.

Ce n'est pas non plus une espèce « *age-structured* », avec un maximum de descendance produit très vite après la puberté, le temps de survie n'étant guère garanti, la « mort environnementale » étant la règle et non « *very rarely, if ever from natural aging* » [34]. Cela ne l'était probablement pas dès le départ et, de toutes les façons, c'est actuellement strictement l'inverse chez l'homme.

Comme l'ont fait remarquer Holliday [34], Barja et Herrero [35], la deuxième extraordinaire particularité de l'homme, après l'acquisition de la maîtrise du feu puis des diverses technologies qui ont suivi, est son « *investment in body maintenance* ».

Certes l'éléphant, la baleine, les grands singes... à longue durée de vie ne peuvent être considérés comme des espèces habituelles de laboratoire, mais pourquoi alors vouloir faire un dogme des données acquises sur des rongeurs de laboratoire à l'espérance de vie 30 fois moindre, espèces essentiellement « *sex-related types* », « *age-structured types* », chez lesquelles par définition l'investissement dans un programme de maintenance est très peu existant ?

Pourquoi vouloir tirer une liturgie de prescriptions et/ou de conseils, à partir de données établies au cours de recherches d'une nutrition animale privilégiant la productivité la plus grande possible avant ce type de mort « environnementale » qu'est l'abattoir et, de ce fait, loin de toute préoccupation de programme de « *body maintenance* » ?

Dans *Understanding ageing* [36], *Aging and the biochemistry of life* [34], Holliday avec d'autres affirment ainsi « *the concept of "body maintenance" became more realistic than the optimisation of error levels in macromolecules... the maintenance efficiency is correlated with maximum longevity* ».

La compréhension des moyens et des mécanismes de l'« *investment in body maintenance* » chez l'homme est le plus grand projet de recherche qui s'offre à lui dans l'avenir. Régulation homéostasique, homéorhétisme, capacité d'adaptation métabolique individuelle maximale (et/ou fonctionnalité + résilience), gestion du temps, recherche des gènes humains « *concerned with maintenance mechanisms, or alternatively, genes coding for proteins with greater efficiency in maintenance* » [34] seront les éléments clés de ce projet.

L'« *investment in body maintenance* » n'est pas non plus « *the final running down of the program for development* » (comme l'est l'abattoir en nutrition animale) ; c'est aussi, chez l'homme, une part prépondérante, permanente, du rôle des structures biologiques qui ont pour mission de transmettre le maximum d'informations génétiques ou autres aux générations suivantes.

Le terrible dilemme est que seules les études réalisées chez l'homme seront pertinentes. Mais elles seront longues, coûteuses, d'où médiatisables seulement de loin en loin.

Soucieux de commencer à explorer ce problème dans le domaine des acides gras poly-insaturés, grâce à Dabadie [37] et aux moines de l'abbaye de Bellocq, nous avons ainsi mené une étude très simple sur 5 ans (*figures 3 et 4*). Seize moines, âge moyen 60 ans, index de masse corporel (BMI) moyen 25, normolipémiques, étaient en 1995 depuis plusieurs années à un régime amenant 2 300 kcal/j dont 35 % de lipides, AGS 13 %, P/S = 0,76, LA 21 g/j (8 % ET), ALA 0,30 g (0,2 % ET), rapport LA/ALA = 68, oléique 20 g/j (8 % ET), rapport OL/LA = 1,03, cholestérol 250 mg, appelé diète DB 95.

Ils ont été alors, après exploration, mis à un régime identique sur tous les points, sauf pour le LA : 8 g/j (3,2 % ET), ALA 2,7 g/j (1 % ET), rapport LA/ALA = 3, P/S = 0,67, oléique (10 à 15 % ET), rapport OL/LA = 3,17, appelé diète DB 2000, cela pendant cinq ans.

Normalement, avec cinq ans d'âge de plus, le cholestérol total aurait pu augmenter : il est resté identique à 2,1 g/l, de même que le cholestérol LDL à 1,47g, les triglycérides ont légèrement diminué de 0,97 g/l à 0,89 g/l ; en revanche, le cholestérol HDL a augmenté de façon significative de 0,46 g/l à 0,59 g/l, soit de 28 % ( $p < 0,001$ ) ; de ce fait, le rapport LDL/HDL a diminué de 3,374 ( $\pm 1,17$ ) à 2,564 ( $\pm 0,94$ ), soit de 24 % ( $p < 0,005$ ), le rapport TG/HDL de 2,34 ( $\pm 1,36$ ) à 1,68 ( $\pm 1,25$ ), soit de 39 % ( $p < 0,05$ ).

Ce dernier résultat est plutôt meilleur, pour le rapport TG/HDL, que les résultats annoncés avec 2,4 g d'EPA + 1,6 g de DHA d'une baisse significative de 28 % [37], or nos taux de départ sont normaux. Les autres résultats n'étant guère améliorés par l'huile de poisson, il devient parfaitement inutile de modifier, entre autres, les cardiolipines cardiaques [39] avec de l'huile de poisson pour obtenir un résultat inférieur à celui obtenu avec de l'huile de colza (ALA en sn-2).

Dans le courant de l'an 2000, sur des périodes plus courtes, de cinq semaines, sur ces mêmes moines, avec des taux de 5 % d'ET minimum de LA, 0,9 % d'ET de ALA, en faisant varier le taux de myristique en sn-2 jusqu'à 1,8 % de l'ET, nous avons pu obtenir les taux suivants :

- LDL :  $1,12 \pm 0,33$  soit moins 31 % *versus* DB95 et DB2000 ( $p < 0,001$ ) ;
- HDL :  $0,7 \pm 0,14$  soit plus 50 % *versus* DB 95, plus 18,5 % *versus* DB2000 ( $p < 0,05$ ) ;
- TG :  $0,664 \pm 0,4$  soit moins 46 % *versus* DB 95, soit moins 35 % *versus* DB2000 ( $p < 0,001$ ).

Dans ces études, le rapport cholestérol non HDL/cholestérol HDL est parallèle au rapport LDL/HDL, éliminant ainsi toute anomalie au niveau des VLDL. De la DB 95 à la diète 2000 + myristique en sn-2 (1,8 % de l'ET), le rapport LDL/HDL est ainsi passé de  $3,37 \pm 1,17$ , considéré comme normal, à  $1,66 \pm 0,64$ , soit moins 100 % ( $p < 0,001$ ).

## CONCLUSION

Tant que l'homme ne sera pas génétiquement (ou médiatiquement) modifié, pour des raisons idéologiques et/ou comptables, peut-être est-il préférable de le considérer comme il est plutôt que comme on voudrait qu'il soit.

Peut-être est-il aussi préférable de lui conserver une capacité d'adaptation métabolique individuelle maximale et la possibilité d'un investissement de maintenance suffisant, vis-à-vis d'un environnement aléatoire, plutôt que de le diriger vers des impasses métaboliques rendant adaptation et maintenance interdites ou limitées.

## REFERENCES

1. RATTRAY JB (2001). Let common sense prevail. *Inform*, 12 : 227.
2. WATERLOW JC (1999). The nature and significance of nutritional adaptation. *Eur J Clin Nutr*, 53 : S2-5.
3. MENDY F, HIRTZ J, BERRET R, RIO B, ROSSIER A (1968). Étude de la composition en acides gras poly-insaturés des lipides sériques de nourrissons soumis à des régimes différents. *Ann Nutr Alim*, 22 : 264-85.
4. KULMACZ RJ, SIVARAJAN M, LANDS WEM (1986). Measurement of the incorporation of orally administered arachidonic acid into tissue lipids. *Lipids*, 21 : 21-5.
5. CASTER WO, AHN P, HILL EG, MORHAUER H, HOLMAN RT (1962). Determination of linoleate requirement of swine by a new method of estimating nutritional requirement. *J Nutr*, 78 : 147-54.
6. GOLDSTEIN JL, BROWN MS (1977). The low density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Ann Rev Biochem*, 46 : 897-930.
7. SORCI-THOMAS M, WILSON MD, JOHNSON FL, WILLIAMS DL, RUDEL LL (1989). Studies on the expression of genes encoding apolipoprotein B100 and B48 and the LDL receptor in non human primates. Comparison of dietary fat and cholesterol. *J Biol Chem*, 264 : 9039-45.
8. NICOLOSI RJ, STUCCHI AF, KOWALA MC, HENNESY LK, HEGSTED DM, SCHAEFER EJ (1990). Effect of dietary for saturation and cholesterol on LDL composition and metabolism. *In vivo* studies of receptor and non-receptor mediated catabolism of LDL in cebus monkeys. *Arteriosclerosis*, 10 : 119-28.
9. NICOLOSI RJ, STUCCHI AF, LOSCALZO J (1991). Effect of dietary fat saturation on low density lipoprotein metabolism. In : NELSON GJ, ed. *Health effects of dietary fatty acids*. Champaign, Ill : AOCS, 77-82.
10. CLANDININ MT, COOK SL, KONARD SD, FRENCH MA (2000). The effect of palmitic acid on lipoprotein cholesterol levels. *Int J Food Sci Nutr*, 51 : S61-71.
11. RAMAMOORTHY L, GUPTA SV, KHOSLA P (2000). Effects of exchanging 4 % en. between dietary stearic and palmitic acid on hamster plasma lipoprotein metabolism. *Int J Food Sci Nutr*, 51 : S51-9.

12. LOISON C, MENDY F, SEROUGNE C, LUTTON C (2001). Dietary myristic acid modifies the HDL-cholesterol concentration and liver Scavenger receptor BI expression in the hamster. *Br J Nutr* (à paraître).
13. TURPEINEN AM, BASU S, MUTANEN M (1998). A high linoleic acid diet increase oxydative stress *in vivo* and affects No metabolism in humans. *Prostaglandins Leukotrienes EFA*, 59 : 229-33.
14. BABIN F, RODRIGUEZ A, SARDA P, VANDEPUTTE B, MENDY F, DESCOMPS B (2000). Alpha-linolenic acid in cholesterol esters: a marker of alpha-linolenic acid intake in newborns. *Eur J Clin Nutr*, 54 : 840-3.
15. COMBE N, DELPLANQUE B, TANGUY S, BOUE C, MENDY F, LE ROY B, FENART E (2001). Alpha-linolenique acid in plasma cholesterol esters: a marker of alpha-linolenic intake in humans. Abstracts, *92nd AOCS Meeting*, S66.
16. DABADIE H, PEUCHANT E, BERNARD M, DUMON MF, LALAND L, GIN H, MENDY F (2000). Un apport en acide myristique à 1,2 % de l'énergie totale augmente le taux de DHA des esters du cholestérol. *Nutr Metab*, 14, S2, 130.
17. SHELNESS GS, SELLERS JA (2001). Very-low-density lipoprotein assembly and secretion. *Curr Opin Lipidol*, 12 : 151-7.
18. TWISK J, GILLIAN-DANIEL DL, TEBON A (2000). The role of the LDL receptor in apolipoprotein B secretion. *J Clin Invest*, 105 : 521-32.
19. ALAUPOVIC P (2000). Management of dyslipidemia after coronary artery bypass grafting. *Curr Opin Lipidol*, 11 : 369-75.
20. RUDEL LL, HAINES J, SAWYER JK, SHAH R, WILSON MS, CARR TP (1997). Hepatic origin of cholesteryl oleate in coronary artery atherosclerosis in African Green Monkeys. *J Clin Invest*, 100 : 74-83.
21. RUDEL LL, PARKS JS, HEDRICK CC, THOMAS M, WILLIFORD K (1998). Lipoprotein and cholesterol metabolism in diet-induced coronary artery atherosclerosis in primates. Role of cholesterol and fatty acids. *Prog Lipid Res*, 37 : 353-70.
22. MA J, FOLSOM AR, LEWIS L, ECKFELDT JH (1997). Relation of plasma phospholipid and cholesterol fatty acid composition to carotid artery intima-media thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr*, 67 : 551-9.
23. EDMOND J (1997). Roles for milk nutrients in brain development. Abstracts, *88th AOCS Meeting*, 5.
24. BOET Sylvie (2001). *La résilience, le réalisme de l'espérance*. Paris : Eres.
25. KEMP D (1996). *Comprendre et aider l'enfant Teflon*. BP 3, 05300 Barret-le-Bas : Le Souffle d'Or.

26. JONAS A (1986). Synthetic substrates of lecithin: cholesterol acyltransferase. *J Lipid Res*, 27 : 689-98.
27. GRUNDY SM (1997). What is the desirable ratio of saturated, polyunsaturated, and monounsaturated fatty acids in the diet? *Am J Clin Nutr*, 66 : 988S-90.
28. NAGY L, TONTONOZ P, ALVAREZ JG, CHEN A, EVANS RM (1998). Oxidized LDL regulates macrophages gene expression through ligand activation of PPAR gamma. *Cell*, 93 : 229-40.
29. TONTONOZ P, NAGY L, ALVAREZ JG, TOMAZI VA, EVANS RM (1998). PPAR gamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake oxidized LDLs. *Cell*, 93 : 241-52.
30. WOLF G (1999). The role of oxidized low-density lipoprotein in the activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma: implications for atherosclerosis. *Nutrition Rev*, 57 : 88-91.
31. MASHIMA R, ONODERA K, YAMAMOTO Y (2000). Regioisomeric distribution of cholesteryl linoleate hydroperoxides and hydroxides in plasma from healthy humans provides evidence for free radical-mediated lipid peroxidation *in vivo*. *J Lipid Res*, 41 : 109-15.
32. BEMELMANS WJE, MUSKIET FAJ, FESKENS EJM, DE VRIES JHM, BROER J, MAY JF, MEYBOOM-DE JOG B (2000). Associations of alpha-linolenic acid and linoleic acid with risk factors for coronary heart disease. *Eur J Clin Nutr*, 54 : 865-71.
33. CARMENA R, ASCASO J, CARMEJO G, *et al.* (1996). Effect of olive oil and sunflower oil on LDL level composition, size, oxydation and interaction with arterial proteoglycans. *Atherosclerosis*, 125 : 243-55.
34. HOLLIDAY R (2001). Aging and the biochemistry of life. *Trends Biochem Sci*, 26 : 68-71.
35. BARJA G, HERRERO A (2000). Oxydative damage to mitochondrial DNA is inversely related to maximum lifespan in the heart and brain of mammals. *FASEB J*, 14 : 312-8.
36. HOLLIDAY R (1995). *Understanding ageing*. Cambridge University Press.
37. DABADIE H, PEUCHANT E, BERNARD M, DUMON MF, LALANDE L, COMBE N, GIN H, LE RUYET P, MENDY F (2001). Effects of three increasing intakes of myristic acid (0,6, 1,2 and 1,8 % of total calories) on lipidic parameters in a collectivity of monks. Abstracts, *92nd AOCS Meeting*, S55.
38. STARK K, HOLUB B (2001). Effect of a fish-oil concentrate on serum lipids in post-menopausal women. *Inform*, 12 : 407-10.
39. WATKINS SM, CARTER LC, GERMAN JB (1998). Docosahexaenoic acid accumulates in cardiolipin and enhances HT-29 cell oxidant production. *J Lipid Res*, 39 : 1583-8.

## Illustrations

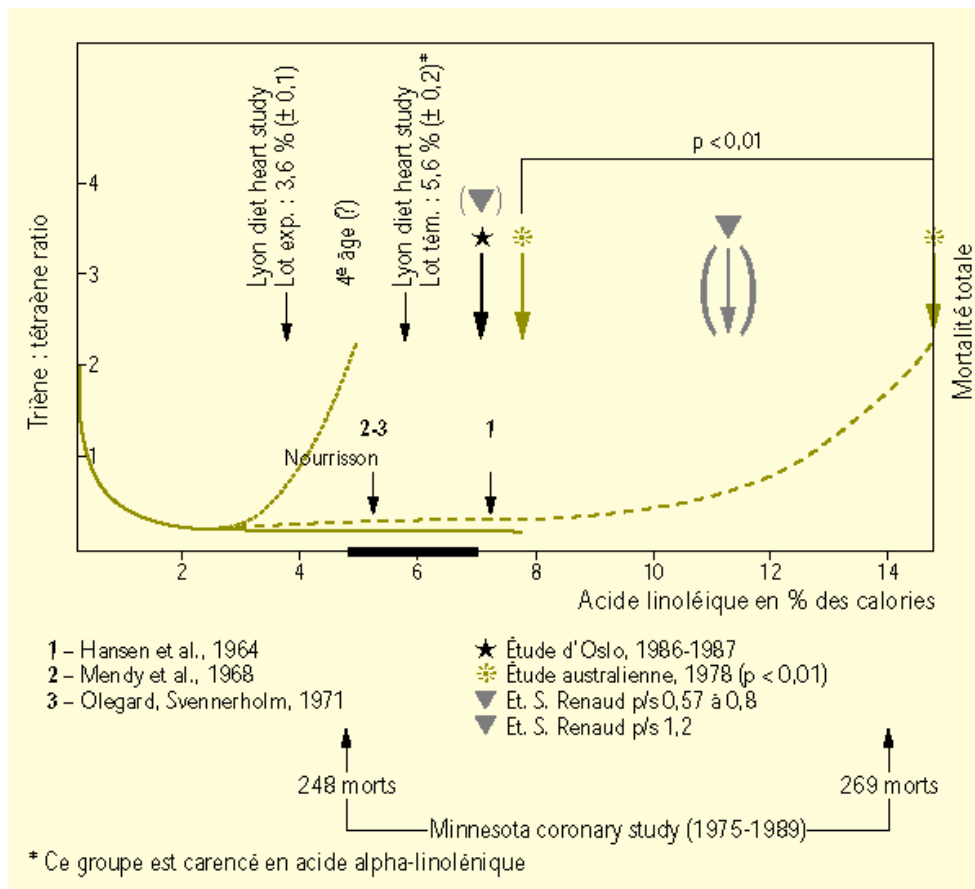


Figure 1. Adéquation de l'apport en linoléique aux besoins chez l'homme. Courbe en U.

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

La courbe de droite (- - -) est une courbe construite, confortée par l'étude d'Oslo, l'étude australienne, la Minnesota coronary study, les premières études de Renaud.

La courbe centrale (- - -) est déduite des travaux en gérontologie de Darcet, Driss (voir figure 2), confortée par les résultats de la Lyon Diet Heart Study. Le lot témoin de la Lyon Diet Heart Study était carencé en ALA 0,27 % Énergie (seuil de carence 0,4 et LA/ALA = 20).

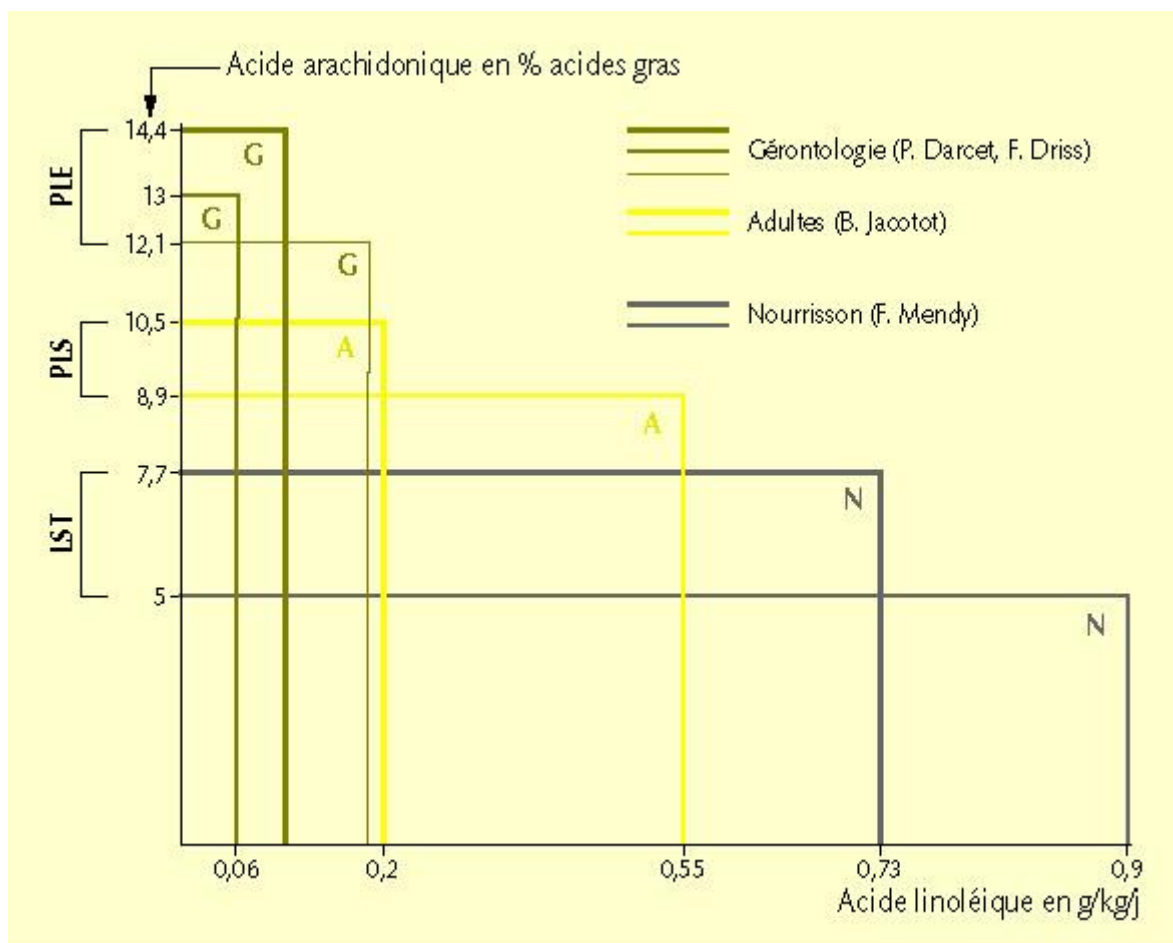


Figure 2. Réserve d'adaptabilité et âge. L'apport en acide linoléique est exprimé en grammes par kilo et par jour. La dose la plus favorable est, dans ce cas, celle qui permet la meilleure synthèse d'acide arachidonique. Dans aucun des trois groupes, ce n'est la dose la plus élevée d'acide linoléique. La durée des régimes est au minimum de 4 mois, chez les adultes et en gérontologie, et de 6 semaines, chez le nourrisson. Chez les nourrissons, les résultats obtenus sur les lipides sériques totaux (LST) sont également retrouvés sur les phospholipides sériques (PLS).



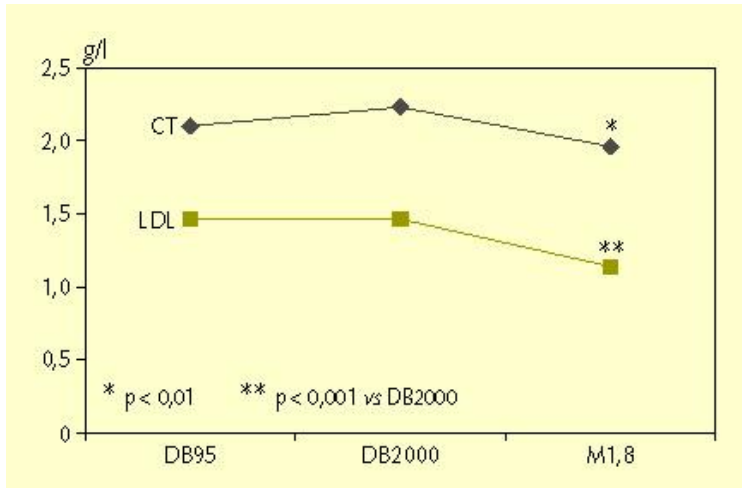


Figure 3. Cholestérol total et LDL chez 16 moines ayant tous suivi trois diètes consécutives (témoins par rapport à eux-mêmes). DB95 (plusieurs années) : LA : 21 g/j, ALA : 0,3 g/j, LA/ALA = 68, OL : 21 g/j, P/S = 0,76. DB2000 (cinq ans) : LA : 8 g/j, ALA : - 2,6 g/j, LA/ALA = 3,15, OL : 22 g/j, P/S = 0,6. Myristique : 1,8 % ET en sn-2 (5 sem.), LA : 13 g/j, ALA : 2,3 g/j, LA/ALA = 6, OL : 29 g/j, P/S = 0,52. Le myristique provenait d'une matière grasse laitière fractionnée, l'ALA en sn-2 d'une huile de colza.

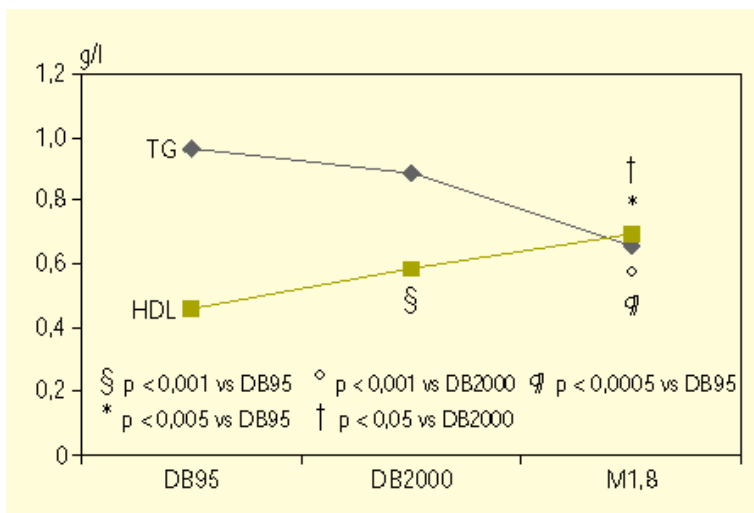


Figure 4. TG et HDL chez 16 moines ayant tous suivi trois diètes consécutives (témoins par rapport à eux-mêmes).