6

Les matières grasses de la vie « The fats of life »

- > En dehors des acides gras indispensables, existe-t-il des acides gras « essentiels » à une vie biologique avec la meilleure adaptabilité la plus durable possible ?
- > Pourquoi la quasi-totalité des acides gras jouent des rôles essentiels et sont les « matières grasses de la vie » ?
- > Existe-t-il une régulation des lipides ?
- La concentration en acides gras dans notre corps est-elle à l'image de ce que nous consommons?
- > Pourquoi le chat est-il carnivore ?
- > Tous les Mammifères présentent-ils des régulations similaires ?
- > Qu'est-ce qu'une élongase ? Une désaturase ?
- > Pourquoi dit-on que les oméga-3 sont en compétition avec les oméga-6 ? Dans quelle mesure ?

« The great tragedy of science: The slaying of beautiful hypothesis by an ugly fact. » Thomas Huxley, 1870. De la fin du XIX^e à la fin du XX^e siècle, le dogme souverain était cette affirmation de J. Von Liebig et de ses élèves : « Les graisses et les glucides, en quantité équivalente sur le plan calorique, sont interchangeables sur le plan métabolique. » L'erreur était grossière et pourtant, le dogme fut réaffirmé en 1902 par le P^r W. O. Atwater : « dans un régime seuls comptent les protéines (Gr. d'Azote × 6.25) et les calories [...]. La graisse corporelle peut être formée à partir des graisses alimentaires, des glucides et sans doute également des protéines [...] approximativement selon les ratios protéines / graisses / glucides de 1/2,5/1. »

Le concept de la pathogénicité de la lipogenèse *de novo* (la production de lipides à partir de glucides est une situation pathogène), s'opposant à l'interchangeabilité lipides-glucides (le corps fabrique des lipides à partir de glucides en situation « normale »), sera refusé durant tout le xxe siècle!

Il faudra attendre, entre autres, la reconnaissance d'un besoin en certains acides gras indispensables, car non synthétisables par l'organisme humain, pour qu'une première brèche fissure le dogme souverain, après 50 ans de discussion acharnée. Cette première étape (cf. le premier chapitre « Existe-t-il un besoin en lipides? ») prit un demi-siècle. On peut considérer qu'elle s'est achevée avec les notes de J. Mead de 1955–1960, définissant, à l'aide d'acides gras marqués au carbone 14 chez le rat, les séquences métaboliques menant des acides gras parents polyinsaturés non synthétisables et indispensables (les acides linoléique et alpha-linolénique) à leurs dérivés hautement insaturés en C20, et C22, constituant ainsi les familles linoléique (ω 6 ou n-6) et alpha-linoléique (ω 3 ou n-3) jouant des rôles essentiels. En même temps, J. Mead décrivait deux familles d'acides gras parents mono-insaturés synthétisables par l'organisme (donc non indispensables), la famille palmitoléique (ω 7 ou n-7) et la famille oléique (ω 9 ou n-9).

Dès les années 1960–1970, É. Le Breton soulignait la très grave confusion qu'entraînerait la dénomination américaine d'« essential fatty acids » (acides gras essentiels), opposée à celle retenue en France d'« acides gras indispensables ». En effet, un acide gras synthétisable

par l'organisme (à vitesse variable ou non) peut jouer un rôle « essentiel », vital. Le choix terminologique américain s'avère d'autant plus surprenant que, dans le cas des acides aminés, la dénomination de « dispensable / indispensable amino acids » était retenue.

Il faudra 20 ans pour que le travail de Jeff McIlhinney⁹⁵ (Oxford, Royaume-Uni), publié sous le titre de « *The fats of life: The importance and function of protein acylation* », ainsi que celui de Stuart McLaughlin et A. Aderem⁹⁶ (université d'État de New York, États-Unis), soient enfin compris. La notion de « matières grasses de la vie » (« *The fats of life* ») comprend tout autant les acides gras mono-insaturés (voir le chapitre dédié) que la plupart des acides gras saturés (cf. chapitre « *Acides gras saturés* : *l'heure du renouveau* »).

Durant les deux premiers tiers du xxe siècle, le mode de réflexion générale, dans le domaine des lipides, s'est avéré très manichéen : affirmation-exclusion, présence-absence, opposition-exclusion. Il provenait d'un long travail sur l'identification des nutriments indispensables, affirmant que tel acide gras était indispensable et tel autre non.

Pourtant, très tôt, l'existence de régulations plus complexes fut soupçonnée. Mais très (trop ?) grande était la tentation d'attribuer la primauté des premiers effets observés au seul objet de son étude, en occultant tout le reste, y compris l'acide gras parent de celui étudié. Un raccourci au mépris de toute conception d'une régulation homéostasique. Et pourtant, comme nous n'avons de cesse de l'écrire dans cet ouvrage, « la science ne doit pas être une mutilation considérable de la vérité » (René Thom, 1984). En matière de physiologie, les mots compétition, équilibre et synergie doivent définitivement enterrer les mots opposition et exclusion.

^{95.} McIlhinney R. A. J. (1990) The fats of life: The importance and function of protein acylation. *Trends Biochem. Sci.*, 15, 10, 387–391.

^{96.} McLaughlin S., Aderem A. (1995) The myristoyl-electrostatic switch: A modulator of reversible protein-membrane interactions. *Trends Biochem. Sci.*, 20 (7), 272–276. Review / Kim J., Shishido T., Jiang X., Aderem A., McLaughlin S. (1994) Phosphorylation, high ionic strength, and calmodulin reverse the binding of MARCKS to phospholipid vesicles. *J. Biol. Chem.*, 269 (45), 28214–28219.

LA NÉCESSITÉ D'UNE VISION GLOBALE NE FUYANT PAS LA COMPLEXITÉ

Il fallut de nombreuses années pour comprendre que la vitesse de synthèse de certains dérivés des acides gras pouvait devenir temporairement insuffisante, pour des raisons physiologiques ou pathologiques, et ce, de manière temporaire ou pour une plus longue durée. De même, des équilibres entre les apports exogènes et la synthèse endogène, présents depuis la nuit des temps, ne pouvaient être rompus spontanément. Qu'il fût végétarien ou carnivore, l'Homme ingérait des structures phospholipidiques aussi riches en acides gras polyinsaturés qu'en acides gras saturés. Ainsi, son organisme vivait d'un équilibre entre les apports alimentaires en lipides et ceux issus d'une synthèse, tant pour les acides gras insaturés que saturés. L'apport n'est jamais aussi bas que la synthèse ne peut le compenser, avec une exception cependant : les périodes de famine.

Ce n'est que durant la seconde moitié du xxe siècle que l'on s'aperçut, avec difficulté, que, au moins sur le plan expérimental, cet équilibre pouvait être artificiellement rompu par l'expérimentateur. Ce n'est qu'après 15 ans de travaux, biaisés par des régimes appauvris au maximum en acides gras saturés, centrés sur des huiles riches en acides gras insaturés (colza entre autres), que J. Beare-Rogers eut au moins le mérite d'adresser une lettre de repentance au journal Nutrition Reviews⁹⁷: « Are Saturated Fatty Acids Essential in the Diet? [...] some caution should be exercised. Is the old adage about moderation in nutrition matters no longer applicable to saturated fatty acids? » (« Est-ce que les acides gras saturés sont essentiels à nos régimes alimentaires ? Des précautions doivent être prises. Est-ce que le vieil adage invitant à la modération en nutrition ne serait plus applicable aux acides gras saturés ? »)

L'équilibre peut également être rompu en dehors des laboratoires, de manière temporaire ou pour une longue durée. L'Homme s'avère toujours capable de faire naître des anomalies environnementales

^{97.} Beare-Rogers J. (1995) Are saturated fatty acids essential in the diet? *Nutr. Rev.*, 53 (9), 269.

aptes à bloquer et/ou rendre peu efficaces certaines voies métaboliques. Ainsi, par exemple, les phytostérols de certaines margarines ont inhibé l'hydroxylation hépatique en 25 de la vitamine D3. Par conséquent, *ipso facto*, l'Homme peut rendre certains dérivés conditionnellement indispensables (voir encadré).

De l'art de rompre de fragiles équilibres

L'Homme est capable de synthétiser le 7-déhydrocholestérol, présent au niveau de sa peau, mais seule l'irradiation solaire lui permet de synthétiser à partir de ce 7-déhydrocholestérol la fameuse vitamine D3 ou cholécalciférol. Il s'ensuivra une hydroxylation en 25 au niveau du foie, puis une autre en 1 au niveau du rein, qui donneront naissance à la forme active de la vitamine D. Une vitamine D largement médiatisée dans nos sociétés à la population vieillissante, exposée au risque d'ostéoporose.

Or, chez l'Homme, les phytostérols inhibent l'hydroxylation hépatique en 25^{98} .

Ainsi, dans de telles situations, l'exposition de sa peau au rayonnement du Soleil et l'apport en (pro)vitamine D3 ne suffisent plus : c'est le 25-OH-cholécalciférol qui est devenu indispensable.

Les réflexes ont la vie dure. Celui de réfléchir par opposition-exclusion entraîna, suite à la publication d'études comme la Seven Countries Study (voir le chapitre sur les gourous), une chute de la consommation de lipides, une augmentation de la consommation de glucides (« *Regimes Low-Fat, High Carbohydrates* ») et, dans la foulée, une augmentation de l'obésité, du syndrome métabolique et du diabète de type 2.

Il était grand temps de quitter ce mode de réflexion pour une vision plus globale prenant en compte non seulement des phénomènes de compétition interfamiliale, mais aussi intrafamiliale, d'équilibre, de synergie... et d'entrer dans le XXI^e siècle.

^{98.} Hendricks H. F. et al. (2003) Safety of long-term consumption of plant sterols-esters enriched spreads. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 57, 669–681.

Dès 1990–1995, avec les travaux de Jeff McIlhinney⁹⁹ (Oxford, Royaume-Uni), ainsi que ceux de Stuart McLaughlin et A. Aderem¹⁰⁰ (université d'État de New York, États-Unis), le changement de paradigme débuta. La myristoylation de certaines protéines est reconnue comme une étape indispensable à leur fonctionnement dans la transduction de signaux cellulaires essentiels, comme nous l'avons vu dans notre chapitre dédié aux acides gras saturés. Il s'agit donc d'un rôle physiologique capital, très éloigné des rôles « habituels » prêtés aux acides gras essentiels polyinsaturés.

En réalité, c'est au cours des études de populations protégées (B. Jacotot, Inserm U32 1980-1986, cf. chapitre dédié à la biologie des lipides) que, pour la première fois, la question de l'équilibre entre les sources endogène et exogène (en l'occurrence pour l'acide myristique) s'est posée. Parmi les sept huiles de table étudiées, c'est paradoxalement avec celle qui apportait le moins d'acide myristique alimentaire (exogène), à savoir l'huile de tournesol, que l'on obtenait les taux les plus élevés d'acide myristique au niveau des phospholipides circulants! Une liposynthèse de suppléance s'était ainsi déclenchée pour compenser des apports alimentaires insuffisants. Ce résultat a depuis été confirmé, par exemple au cours d'une étude comparant l'huile de tournesol à l'huile de colza menée chez une population âgée (âge moyen de 85 ans): l'étude dite Alphalinolénage (2009–2014)101, dont nous avons déjà parlé à plusieurs reprises dans les précédents chapitres. Ainsi, a été ajoutée une nouvelle famille à la classification de J. Mead, la famille myristique-myristoléique (en oméga-5).

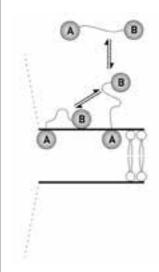
^{99.} McIlhinney R. A. J. (1990) The fats of life: The importance and function of protein acylation. *Trends Biochem. Sci.*, 15, 10, 387–391.

^{100.} McLaughlin S., Aderem A. (1995) The myristoyl-electrostatic switch: A modulator of reversible protein-membrane interactions. *Trends Biochem. Sci.*, 20 (7), 272–276.

Review / Kim J., Shishido T., Jiang X., Aderem A., McLaughlin S. (1994) Phosphorylation, high ionic strength, and calmodulin reverse the binding of MARCKS to phospholipid vesicles. *J. Biol. Chem.*, 269 (45), 28214–28219.

^{101.} Henry O. et al. (2015) Metabolic disorders and blood fatty acids status in hospitalized very old patients: Part I of the Alpha-linolenage study. OCL, 22 (3), D305.

Les peptides myristoylés : le modèle moléculaire de l'interaction de la région amino-terminale de la protéine SRC avec une membrane bicouche



La protéine SRC contient quatre domaines importants : le domaine amino-terminal, les domaines homologues SH3 et SH2 qui permettent les interactions protéines-protéines, et un domaine sensible à la tyrosine kinase (pouvant être phosphorylé-déphosphorylé). Lors de la myristoylation, une liaison amide se forme entre la fonction amine de la protéine SRC et la fonction acide de l'acide myristique. Cette modification permet à la protéine de se fixer à la membrane interne de la cellule.

Ce modèle simplifié représenté ici

illustre la coopération rendue possible par la liaison de la chaîne d'acide myristique avec les résidus basiques. Le domaine de liaison membranaire de la protéine SRC est représenté par deux sites, A (chaîne acyle) et B (résidus basiques), reliés par un « cordon » flexible, de longueur r.

Quand A pénètre dans la membrane, B est confiné dans un hémisphère de rayon r, qui augmente grandement la possibilité que ce domaine basique rentre en contact et se lie de façon électrostatique aux têtes acides phospholipidiques. Ainsi les interactions hydrophobiques et électrostatiques agissent ensemble pour fixer la protéine à la membrane.

Source: Mendy F. (2005) Synergie et acides gras – xxI^e siècle: une ère nouvelle pour les lipides. *OCL*, 12 (1), 5–15.

LES COMPÉTITIONS INTER- ET INTRAFAMILLIALES : COMPÉTITION, RÉGULATION, HOMÉOSTASIE

La notion de famille

L'énorme travail de J. Mead, publié en 1955–1960, avait permis de définir quatre familles d'acides gras insaturés :

- la famille oléique (n-9 ou oméga-9), dont les membres peuvent être produits à partir d'un acides gras « parent » synthétisable par l'organisme : l'acide stéarique (C18:0), à partir duquel sera fabriquée toute sa famille jusqu'au C18:1 n-9 (acide oléique), C24:1 n-9 pour une part et C20:3 n-9 pour une autre part;
- la famille palmitoléique (n-7 ou oméga-7), dont les membres peuvent être produits à partir d'un acides gras « parent » synthétisable par l'organisme : l'acide palmitique (C16:0), qui permet de fabriquer tous les acides gras de la famille jusqu'au C16:1 n-7 (ou acide palmitoléique), C20:4 n-7;
- la famille linoléique (oméga-6), dont les membres peuvent être produits à partir d'un acide gras « parent » non synthétisable par l'organisme : l'acide linoléique (C18:2 *n*-6);
- et la famille alpha-linolénique (oméga-3), dont les membres peuvent être produits à partir d'un acide gras « parent » non synthétisable par l'organisme : l'acide alpha-linolénique (C18:3 n-3).

D'emblée, fut admise une loi, jamais démentie depuis : un acide gras d'une famille polyinsaturée, ou mono-insaturée, ne peut passer d'une famille à l'autre. Très vite, on se rendit compte que les familles mono-insaturées pouvaient conduire à des acides gras polyinsaturés *via* une synthèse endogène, en l'absence d'apports suffisants en acides gras parents indispensables et/ou de synthèse insuffisante de certains de leurs dérivés physiologiques.

Dès 1968, ce mécanisme était décrit (F. Mendy) comme « endogène », complété par une « redistribution systémique » (confirmée par E. M. Lands et R. Kulmacs en 1986), déplaçant des acides gras jouant un rôle essentiel des sites moins stratégiques vers des sites plus importants.

Compétitions interfamilliales

La seconde partie du xxe siècle nous avait habitués aux compétitions entre deux familles : celles de l'acide linoléique et de l'acide alpha-linolénique. La raison ? Des systèmes enzymatiques communs d'estérifications (« retailoring process »), d'élongations, de désaturations face aux phospholipases, à la lécithine-cholestérol acyltransférase, aux cyclooxygénases, lipoxygénases... Ainsi, parce que les nombreuses enzymes métabolisant les acides gras polyinsaturés essentiels ne font pas complètement la distinction entre les structures en n-6 et n-3, ce sont les abondances relatives entre les AGPI n-3 et n-6 qui conditionnent leur taux respectif de métabolisation. Par conséquence, c'est le rapport entre ces deux acides gras parents qui contrôle l'équilibre entre les AGPI à longue chaîne (AGPI-LC) en n-3 et n-6 s'accumulant dans les tissus.

Cette « competitive hyperbolic interaction » (interaction compétitive hyperbolique) liant les apports alimentaires en acides linoléique et alpha-linolénique aux teneurs des phospholipides tissulaires en acides gras hautement insaturés en n-6 ou en n-3 s'avère très importante, particulièrement dans le cas d'apports déséquilibrés. Elle peut être parfaitement définie chez le végétarien. Chez l'omnivore et le carnivore, l'apport direct en dérivés supérieurs — acide arachidonique (C20:4 n-6), DHA (C22:6 n-3)... — vient interférer et rend très critiquables les équations établies chez le rat ne consommant spontanément que les acides gras parents (acide linoléique et acide alpha-linolénique).

En réalité, cette transformation de l'acide linoléique et de l'acide alpha-linolénique en leurs dérivés supérieurs est à la fois autorégulée dans chaque famille (ainsi un apport trop élevé en acide linoléique freine la transformation de l'acide linoléique en acide arachidonique...) et régulée par la compétition entre familles, particulièrement dans le cas d'apports déséquilibrés en acide linoléique et/ou acide alpha-linolénique (en raison de systèmes enzymatiques communs).

Le risque de ces compétitions entre les familles (que ce soit dans le cadre d'une stratégie de modifications du rapport entre l'acide lino-léique et l'acide alpha-linolénique alimentaires, ou de supplémentations

directes en acides gras hautement insaturés en n-6 ou n-3) est la modification des proportions de ces acides gras hautement insaturés dans les phospholipides tissulaires : une diminution des apports en acides gras oméga-3 augmente la proportion d'acides gras oméga-6 dans le tissu sous forme d'acides gras hautement insaturés ; symétriquement, l'augmentation des apports en oméga-3 diminue la proportion d'acides gras hautement insaturés en oméga-6 dans les tissus. Ainsi, une baisse de la consommation d'oméga-3 ouvre la voie à une réponse tissulaire excessive par le biais des dérivés de la famille oméga-6, avec leurs corollaires pathologiques: athérosclérose, thrombose, arythmie.

Comme l'avait montré W. E. Lands dès 1973102, l'acide linoléique et l'acide alpha-linolénique alimentaires constituent, en tant que sources d'eicosanoïdes en oméga-6 ou oméga-3, des « resident drugs » (médicaments internes) libérables par la phospholipase A2. Ainsi, augmenter la quantité d'acides gras hautement insaturés en n-3, en diminuant les hautement insaturés en n-6, pourrait diminuer les possibilités de synthèse de thromboxane A2 (de la famille *n*-6), principal agent de la thrombose. Il semble néanmoins que cette action de régulation s'avère moins importante que celle habituellement prévue, en dehors de cas extrêmes, en raison de cinétiques différentes des dérivés de l'acide linoléique et de l'acide alpha-linolénique 103.

Compétitions intrafamilliales

La compétition intrafamiliale est l'élément clé de la régulation homéostasique. Elle est totalement indépendante de la compétition interfamiliale. Elle est hors d'atteinte d'une régulation nutritionnelle, pour le moment.

Pour mieux comprendre comment fonctionne cette compétition intrafamiliale, un détour par la biochimie s'avère de nouveau

^{102.} Lands W. E. M., LeTellier P. R., Rome L. H., Vanderhoek J. Y. (1973) Inhibition of Prostaglandin Biosynthesis. Advances in Bioscience, 9, 15-27.

^{103.} Lands B. (2016) Choosing foods to balance competing n-3 and n-6 HUFA and their actions. OCL, 23, 1, D114.

nécessaire. Les acides gras, pour être incorporés dans les phospholipides membranaires, sont préalablement détachés des phospholipides par des phospholipiases. La phospholipase A2 libère de la position sn-2 des phospholipides l'acide gras hautement insaturé occupant cette position centrale du triglycéride, qu'il s'agisse de :

- l'acide arachidonique (C20:4 n-6), précurseur le plus abondant, source d'eicosanoïdes, dérivés oxygénés inflammatoires et thrombosants;
- ou de l'EPA (C20:5 n-3), source d'autres dérivés oxygénés, moins inflammatoires, voire non thrombosants.

À propos des eicosanoïdes

Les eicosanoïdes sont des substances dérivées d'acides gras insaturés, dont la structure générale comprend 20 atomes de carbone.

On les trouve dans tous les organes et tissus, où elles jouent des rôles divers rappelant les fonctions des hormones : régulation, médiateur dans l'activité des cellules (par exemple dans la contraction des muscles lisses), agrégation plaquettaire, sécrétion gastrique, etc.

On compte notamment parmi les eicosanoïdes les prostaglandines, leucotriènes, thromboxanes, prostacyclines, lipoxines, etc.

L'acide arachidonique peut être oxydé soit par les cyclo-oxygénases – ce qui aboutira à la formation de prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes – soit par les lipo-oxygénases pour former les leucotriènes et les lipoxines notamment.

Une autre démarche moins « écologique » est également envisageable : recourir à des corticostéroïdes qui, en inhibant la phospholipase A2, rendent la libération d'acide arachidonique et/ou d'EPA impossible... et, par conséquent, l'entrée dans les quatre voies de synthèse d'eicosanoïdes, à savoir :

la voie des cyclo-oxygénases 1, enzymes produites physiologiquement par la plupart des tissus, en particulier l'estomac, les plaquettes, le cerveau, le foie, le rein, etc., qui assurent notamment

- une fonction de protection de la muqueuse gastrique et une bonne hémodynamique rénale ;
- et les voies des lipo-oxygénases 5, 12 et 15 (définies par la double liaison en delta-5, delta-12 et delta-15 qu'elles attaquent), enzymes appartenant à la classe des oxydoréductases qui aboutissent à la formation des hydroperoxydes d'acide gras.

La mise au point par l'industrie pharmaceutique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont les représentants les plus connus sont l'ibuprofène, permit de grandes avancées. À l'inverse des corticostéroïdes, les AINS ne bloquent pas la libération d'acide arachidonique ou d'EPA, mais l'une des quatre voies de synthèse des eicosanoïdes.

La première génération des AINS était constituée d'anticyclo-oxygénases 1 dites constitutives, ou anti-COX1. La deuxième génération, commercialisée en 1999, était constituée d'anticyclo-oxygénases 2 dites inductibles (anti-COX2). Leur principe : inhiber l'action de l'enzyme cyclo-oxygénase (COX), une oxydoréductase qui catalyse la réaction de transformation de l'acide arachidonique en divers eicosanoïdes (prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes).

Mais une différence de taille existe entre les anti-COX1 et les anti-COX2 :

- les anti-COX2 ne modifient pas la production de thromboxanes (effet vasoconstricteur, agrégation plaquettaire, coagulation) au sein des plaquettes sanguines (il n'y a pas de COX2 dans les plaquettes sanguines), mais suppriment la synthèse de la prostaglandine PGI2. D'ailleurs, dès 1999, G. A. Fitsgerald prévint que, chez des hommes volontaires sains, les anti-COX2 supprimaient essentiellement la synthèse de la prostaglandine PGI2. Or, la PGI2 (n-6) est le dérivé prédominant de l'endothélium vasculaire, inhibant l'agrégation plaquettaire, conduisant à une vasodilatation (contrôle du débit d'oxygène) et prévenant la prolifération des cellules musculaires lisses;
- en revanche, les anti-COX1 inhibent les dérivés de la cyclo-oxygénase 1, notamment l'effet thrombosant des thromboxanes et leur

cytoprotection sur l'épithélium gastrique, et les effets antagonistes des prostacyclines naturellement produites par l'endothélium (effet antithrombosant). Les anti-COX1 agiraient donc simultanément sur deux mécanismes, antagoniste et homéostatique.

Ainsi, dans le cas des anti-COX2 (en France, le Celecoxib – Celebrex® – et le Rofecoxib – Vioxx®), l'équilibre est totalement supprimé : l'effet thrombosant est conservé tandis que l'effet antithrombosant est inhibé. À l'inverse, les anti-COX1 inhibent simultanément deux effets opposés.

Pour l'un des scientifiques de la FDA, le D^r David Graham, un seul des anti-COX2 commercialisé serait à lui seul responsable de 27 000 morts ou accidents cardiaques.

Un avertissement de J. Vane (prix Nobel de physiologie/médecine en 1982 pour la découverte de la prostaglandine) mérite à ce stade d'être rappelé : « Ces résultats amènent la « claire évidence » que la PGI2 module les effets cardiovasculaires du thromboxane A2. [...] Ils renforcent de plus la notion que l'équilibre entre ces deux eicosanoïdes maintient l'homéostasie cardiovasculaire. »

« La nature nous a fait don de nombreux systèmes de régulation »

Le prix Nobel fut attribué conjointement en 1982 aux Suédois Sune K. Bergström et Bengt I. Samuelsson et au Britannique John R. Vane pour leurs découvertes concernant les protaglandines et les substances biologiques actives reliées. Dans son allocution de remise du prix, B. Pernow définit parfaitement la situation nouvelle ainsi créée : « Pour maintenir l'équilibre et prévenir toute perturbation par des facteurs intérieur ou extérieur, la nature nous a fait don de nombreux systèmes de régulation. [...] Les prostaglandines et substances biologiques reliées (leucotriènes) constituent un de ces systèmes. [...] Les acides gras insaturés sont les substances parents de ce système. [...] Ce système biologique joue un rôle décisif dans les processus normaux de la vie mais contribue également à des déséquilibres qui caractérisent de nombreuses maladies. »

L'exemple des anti-COX souligne la complexité et la sécurité apportée par des systèmes de régulation complexes, au rang desquels cette « compétition intrafamiliale » qui échappe à tout contrôle nutritionnel, à la différence, nous l'avons vu, du contrôle interfamilial. À l'aune de ces découvertes, tous les éléments sont réunis pour la construction de nouveaux paradigmes.

De l'éprouvette à l'Homme : le grand écart

Les premières études de cinétique compétitives menées par Bill Lands en 2014-2015 indiquèrent que les cyclo-oxygénases (responsables de la synthèse des prostaglandines) sont nettement plus « rapides » avec les acides gras en n-6 qu'avec les n-3 et que les récepteurs réagissent plus vigoureusement. Il en est de même pour les leucotriènes et leurs récepteurs : ceux-là répondent 50 fois plus vigoureusement avec les médiateurs n-6 qu'avec les médiateurs n-3!

Ainsi, toute « translation » des résultats d'études in vitro, même réalisées sur des prélèvements ex vivo de tissus humains (comme des plaquettes sanguines), à l'Homme entier doit être menée avec la plus grande prudence, en notant précisément les cinétiques différentielles, possibles, probables, vérifiées, des régulation respectées, et accompagnées d'une confirmation in vivo.

Il faut se méfier des tableaux synoptiques n'incluant aucune étude de cinétique différentielle.

RÉGULATIONS

Le rôle central du foie

Les changements dans la quantité, la qualité et la composition des lipides ingérés affectent de nombreux systèmes physiologiques et cellulaires:

- système nerveux : fonctions cognitives, apoptoses neuronales, activité visuelle :
- système cardiovasculaire ;

- système musculaire : activité électrique des myocytes ;
- système immunitaire : activation des cellules T, inflammation ;
- cellules adipeuses : sécrétion de leptine ;
- pancréas : sécrétion d'insuline ;
- et surtout, au niveau du foie, de nombreuses fonctions : lipogenèse de novo, synthèse et sécrétion des VLDL, contrôle de l'oxydation des acides gras, métabolisme du cholestérol...

Nombre de ces effets sont liés à des changements dans la composition des lipides membranaires affectant la fluidité des membranes ou à la libération de précurseurs d'eicosanoïdes.

Facteurs de transcription et régulation génétique

Depuis quelques années, le rôle central du foie dans la réponse aux changements d'apports en lipides et en stérols alimentaires a été confirmé. Par exemple, les acides gras polyinsaturés en n-3 favorisent l'oxydation de certains acides gras et inhibent leur synthèse, en partie en régulant les facteurs clé de transcription génique que sont le PPAR-alpha (*Peroxysome Proliferator Activated Receptor alpha*), le facteur HNF4-alpha (*Hepatic Nuclear Factor 4 alpha*), le RXR-alpha (*Retinoid X Receptor*), le SREBP-1c (*Sterol Regulatory Element Binding Protein 1c*) et le LXR-alpha (*Liver X Receptor alpha*).

Ces facteurs de transcription contrôlent l'expression de gènes multiples impliqués dans le métabolisme des lipides et des glucides.

L'équipe de Pascal Ferré, à l'Inserm U465, a étudié ainsi particulièrement les facteurs de transcription SREBP, qui régulent l'homéostasie lipidique en contrôlant les niveaux d'enzymes nécessaires à la synthèse de cholestérol endogène, d'acides gras, de triglycérides et de phospholipides et la lipogenèse induite par l'insuline. L'équipe a identifié le mécanisme moléculaire, impliquant le facteur de transcription appelé SREBP-1c, par lequel l'insuline induit l'expression de gènes liés au métabolisme du glucose et des lipides dans le foie, mais aussi les muscles et les cellules bêta du pancréas sécrétant l'insuline. Des travaux avec des retombées sur la compréhension de l'obésité : l'activation du facteur de transcription SREBP-1c est en effet impliquée dans l'apparition d'une stéatose hépatique, ce trouble métabolique que l'on force pour amener les Palmipèdes à fabriquer du « foie gras »... mais que l'on redoute chez les obèses et les diabétiques de type 2.

DÉSATURASES ET ÉLONGASES

Les désaturases

■ Trois (ou quatre ?) désaturases

Les désaturases introduisent, par déshydrogénation, une double liaison C=C dans la chaîne carbonée d'un acide gras. Ces enzymes de type oxydoréductases, au nombre de trois voire sans doute quatre, dépendant toutes du chromosome 11.

La désaturase en delta-9 permet la synthèse :

- de l'acide oléique C18:1 n-9 à partir de l'acide stéarique C18:0 ;
- de l'acide palmitoléique C16:1 *n*-7 à partir de l'acide palmitique C16:0;
- de l'acide myristoléique¹⁰⁴ C14:1 *n*-5 à partir de l'acide myristique C14:0.

La désaturase FADS 2 (*Fatty Acid Desaturase 2*), ou désaturase en delta-6, permet la désaturation dite en delta-6 :

- de l'acide palmitoléique C16:1 n-7 en C16:2 n-7;
- de l'acide linoléique C18:2 n-6 en C18:3 n-6;
- de l'acide alpha-linolénique C18:3 n-3 en C18:4 n-3 ;
- de l'acide oléique C18:1 n-9 en C18:2 n-9;
- et du C24:5 n-3 en C24:6 n-3, qui donnera ensuite le C22:6 n-3 (DHA).
 La désaturase FADS1, ou désaturase en delta-5, permet la désaturation en delta-5 :
- de l'acide dihomo-gamma-linolénique ou DGLA C20:3 n-6 en acide arachidonique C20:4 n-6;
- du C20:4 n-3 en C20:5 n-3 (EPA);
- mais aussi du C20:2 n-9 en C20:3 n-9...

^{104.} Au moins dans le mode végétal.

La désaturase FADS3 a été récemment décrite par Vincent Rioux¹⁰⁵ chez les rongeurs comme la première désaturase « *methyl-end* », par opposition à toutes les autres désaturases des Mammifères qui sont « *carboxyle-end* ».

La FADS3 est capable de désaturer l'acide *trans*-vaccénique C18:1 *n-7 trans* (ou 11 *trans* si l'on compte comme les chimistes) en C18:2 *n-5 cis* (ou 13 *cis*, 11 *trans*) qui peut, à la suite d'une désaturation supplémentaire, donner le C18:3 *n-5 cis* (ou 13 *cis*, 11 *trans*, 9 *cis*) aux nombreux effets physiologiques (voir le chapitre dédié aux acides gras mono-insaturés).

Bien que soupçonnées dès 1985, ces découvertes bouleversent des conceptions encore claironnées sur les acides gras *trans*, allégations erronées car incapables de discerner les acides gras *trans* d'origine physiologique des acides gras *trans* d'origine industrielle.

Elles modifient également certains schémas simplistes, en laissant entrevoir par exemple une double origine possible pour la double liaison n-5:

- venant soit de l'acide myristique C14:0 qui serait transformé en C14:1 n-5 grâce à la désaturase delta-9;
- soit de l'acide vaccénique C18:1 n-7 trans (trans 11), désaturé en 13, pour donner le C18:2 n-5 cis (ou 13 cis, 11 trans), nouvelle famille en n-5.

Les mécanismes conduisant des acides gras parents aux acides gras dérivés sont identiques : ce sont les mêmes désaturases pour les acides gras dérivés, dépendant de la désaturase en delta-9 (famille palmitoléique, famille oléique), de la désaturase en delta-6 (FADS 2) et de la désaturase en delta-5 (FADS1) (famille palmitoléique, famille oléique, famille alpha-linolénique).

^{105.} Rioux V. et al. (2013) Trans-vaccenate is delta13-desaturated by FADS3 in rodents. J. Lipid Res., 54, 3438–3452.

Toutes ces désaturases dépendent donc du même chromosome 11. Ainsi, de ce même chromosome dépend le squelette des quatre acides gras hautement insaturés en C20, C22 : C20:3 n-6, C20:4 n-6, C20:5 n-3, C22:6 n-3, clé de voûte du système.

■ Régulations hormonale et nutritionnelle des désaturases

L'action des désaturases dépend de leur « environnement » : ainsi, par exemple, l'influence de l'insuline sur la désaturase en delta-9 se révèlera plus importante d'année en année chez l'animal, puis chez l'Homme. Cette influence s'avère majorée par les glucides, le cholestérol et les protéines.

Chez le rat

Chez le rat, les trois désaturases sont insulinodépendantes. Mais les régulations s'avèrent bien plus complexes. L'alimentation joue un rôle : par exemple, l'acide oléique déprime les delta-9 et delta-6 désaturases, alors qu'il stimule la delta-5 désaturase. À cette régulation nutritionnelle s'ajoute une régulation hormonale : l'hormone thyroïdienne stimule les désaturases en delta-9 et en delta-6 ; les glucocorticoïdes et la cortisone inhibent la delta-5 désaturase.

Chez l'Homme

La première étude, in vitro, est réalisée chez l'Homme en 1981 par Blond, Lemarchal et Spielmann¹⁰⁶, sur des homogénats de foie humain incubés. L'activité désaturante en delta-5 de l'acide linoléique était confirmée, mais plus faible que celle observée chez des homogénats de foie de rat.

La première étude *in vivo* chez l'Homme, à l'aide d'acide dihomogamma-linolénique (C20:3 n-6) deutéré, a été réalisée en France en

^{106.} Blond J. P., Lemarchal P., Spielmann D. (1981) Comparative desaturation of linoleic and dihomo-gamma-linolenic acids by homogenates of human liver in vitro. C. R. Séances Acad. Sci. III, 292 (16), 911-914.

1986 auprès de quatre sujets normaux et quatre sujets diabétiques¹⁰⁷. Après ingestion de 2 grammes de C20:3 *n*-6, on retrouve chez tous les sujets normaux de l'acide arachidonique C20:4 *n*-6 deutéré au niveau des phospholipides circulants à une concentration de 2 à 3,5 milligrammes par litre de plasma. Ainsi, le rapport C20:4 *n*-6 d/C20:3 *n*-6 d (arachidonique deutéré/dihomo-gamma-linolénique deutéré ingéré) n'atteint pas 12 %. Chez les sujets diabétiques non traités, la concentration en acide arachidonique deutéré au niveau des phospholipides circulants tombe à 1 milligramme par litre de plasma. Après rééquilibre du diabète avec de l'insuline, le taux d'acide arachidonique deutéré au niveau des phospholipides circulants des diabétiques remonte à un taux de 3 à 3,5 milligrammes par litre. L'insulinodépendance de la delta-5 désaturase est ainsi démontrée pour la première fois *in vivo* chez l'Homme. Dix ans plus tard, ces travaux seront confirmés par des auteurs américains.

Et le chat de la maison?

Toutes les études réalisées dans le domaine des matières grasses, des lipides, ont été menées essentiellement sur le plus mauvais modèle animal d'expérimentation pour ce sujet, à savoir le rat. Le poulet a également été utilisé, parfois le veau préruminant, le porcelet (plus proche de l'Homme) et enfin, avec de grandes difficultés, chez le nourrisson, l'Homme adulte, normal, diabétique traité ou non traité et malade en réanimation.

Le mérite de Michael Crawford repose sur son intérêt pour les Félidés. Les résultats de ses travaux furent publiés en 1975 dans la prestigieuse revue *Nature*¹⁰⁸. Ainsi, le chat de la maison, comme le lion, s'avère incapable de désaturer l'acide linoléique en C20:3 *n*-6, et donc de synthétiser l'acide arachidonique (C20:4 *n*-6) car il ne dispose

^{107.} el Boustani S., Causse J. E., Descomps B., Monnier L., Mendy F., Crastes de Paulet A. (1989) Direct in vivo characterization of delta 5 desaturase activity in humans by deuterium labeling: Effect of insulin. *Metabolism*, 38 (4), 315–321.

^{108.} Rivers J. P. W., Sinclair A. J., Crawford M. A. (1975) Inability of the cat to desaturate essential fatty acids. *Nature*, 258, 171–173.

pas de la désaturase en delta-6. Ce Félidé est donc obligatoirement carnivore!

Ainsi, O. Turpeinen, lorsqu'il énonçait en 1938 que le seul acide gras essentiel était l'acide arachidonique, était dans l'erreur en ce qui concerne la plus grande partie des Mammifères, y compris l'Homme; il n'avait raison que pour les Félidés.

Et la truite?

Poisson « carnivore », la truite est dépendante non pas de l'acide arachidonique (comme c'est le cas du chat, également carnivore), mais de son équivalent issu de la famille de l'acide alpha-linolénique : le C20:5 n-3 ou EPA¹⁰⁹. La désaturase delta-6, responsable de la désaturation de l'acide alpha-linolénique en C18:4 n-3, est pratiquement absente. La désaturation suivante en delta-5 est moins efficace que chez le rat. En revanche, l'étape suivante, à savoir la conversion du C22:5 *n*-3 en C22:6 *n*-3, est plus efficace chez la truite.

Chez la truite, c'est donc l'EPA (C20:5 n-3), de la famille des oméga-3, qui est le véritable acide gras indispensable.

```
Famille linolénique (oméga-3)
C18:3 \rightarrow C18:4 \Rightarrow C20:4 \rightarrow C20:5 \text{ (EPA)} \Rightarrow C22:5 \rightarrow C22:6 \text{ } n\text{--}3 \text{ } (\omega3)
→ Désaturase en delta-5
⇒ Désaturase en delta-6
```

Les élongases

C'est en étudiant le métabolisme d'hépatocytes primaires, « nourris » avec de l'acide oléique (C18:1) versus de l'EPA (C20:5 n-3), que l'Américain Donald Jump, à qui l'on doit une explosion des nouveaux concepts

^{109.} Hagve T. A., Christophersen B. O., Dannevig B. H. (1986) Desaturation and chain elongation of essential fatty acids in isolated liver cells from rat and rainbow trout. Lipids, 21 (3), 202-205.

dans le domaine de la physiologie des lipides, se rendit compte que l'EPA était rapidement allongé... mais pas l'acide oléique. Une surexpression de l'élongase ELOVL-2 avait favorisé la synthèse du DHA:

EPA C20:5
$$n$$
-3 \rightarrow DPA C22:5 n -3 \rightarrow C24:5 n -3 \rightarrow C24:6 n -3 \rightarrow DHA C22:6 n -3

Ainsi commencèrent les premières études¹¹⁰ sur les élongases, qui devaient faire découvrir les actions d'ELOVL-2, ELOVL-5, etc. Une véritable révolution : depuis 50 ans, l'attention était focalisée sur l'élongation de l'acide oléique C18:1 *n*-9 en C20:3 *n*-9 en situation de carence en acide linoléique C18:2 *n*-6... Et la synthèse de DHA C22:6 *n*-3 à partir d'acide alpha-linolénique C18:3 *n*-6 était encore contestée par certains !

L'intérêt récent porté aux élongases risque de remettre en question bien des théories admises jusque-là. Pour le moment, nous n'en sommes qu'à un premier bilan de la « *Translation in Medicine* » des résultats obtenus chez le rat ou la souris. Or ce bilan est déjà très riche.

■ Élongase 1 ou ELOVL-1, dépendante du chromosome 1

Elle a été mise en évidence chez deux modèles de souris : Quaking et Jimpy.

ELOVL-1 est responsable de la synthèse des acides gras saturés et mono-insaturés comptant de 22 à 26 atomes de carbone. Or, il existe une maladie, l'adrénoleucodystrophie, liée au chromosome X. Elle est caractérisée par l'accumulation de C24 et C26 dans le plasma et les tissus des malades. Une huile, dite de Lorenzo (mélange de 4/1 de glycéride trioléate C18:1 *n*-9 et de glycéride triérucate C22:1 *n*-9), a été mise au point comme traitement diététique des malades. Cette huile normalise les taux de C24 et C26, et freine l'évolution de la pathologie, surtout chez les personnes encore asymptomatiques.

^{110.} Wang Y., Botolin D., Christian B., Busik J., Xu J., Jump D. B. (2005) Tissue-specific, nutritional, and developmental regulation of rat fatty acid elongases. *J. Lipid Res.*, 46 (4), 706–715.

Cette huile a été mise au point en 1986, de façon empirique, à partir de travaux sur l'acide érucique, sans que l'on puisse expliquer le mécanisme de son action (elle fut vulgarisée par l'intermédiaire d'un film).

On sait maintenant que c'est l'inhibition de l'élongase ELOVL-1, et donc de la synthèse du C24 et du C26, qui est responsable de cette action, probablement par l'incorporation de l'acide érucique dans le cycle de l'élongation¹¹¹.

■ Élongase 2 ou ELOVL-2, dépendante du chromosome 6

C'est à partir des travaux de l'Américain Donald Jump et de son école sur les premières étapes de la synthèse du DHA, que le rôle majeur de l'élongation des acides gras en C22 a été reconnu. L'élongase ELOVL-2 contrôle l'élongation des acides gras hautement insaturés à 22 atomes de carbone, qui produit les acides gras à 24 atomes de carbone précurseurs du DHA (n-3) et de l'acide docosapentaénoïque DPA C22:5 n-6.

Mais en plus de cet effet, les acides gras hautement insaturés dont l'élongation par l'ELOVL-2 est insuffisante ou freinée, influencent positivement les taux hépatiques de la SREBP-1c (Sterol Regulatory Binding Protein), élément clé de la lipogenèse de novo¹¹².

■ Élongase 3 ou ELOVL-3, dépendante du chromosome 10 En cours d'exploration, elle s'exprimerait au niveau de la peau.

■ Élongase 4 ou ELOV-4, dépendante du chromosome 6

Elle est responsable de l'élongation d'acides gras à très longue chaîne (plus de 26 atomes de carbone) existant dans des molécules lipidiques complexes au niveau de la rétine et des testicules, et de très

^{111.} Sassa T., Wakashima T., Ohno Y., Kihara A. (2014) Lorenzo's oil inhibits ELOVL1 and lowers the level of sphingomyelin with a saturated very long-chain fatty acid. J. Lipid Res., 55, 524-530.

^{112.} Pauter A. M. et al. (2014) Elovl2 ablation demonstrates that systemic DHA is endogenously produced and is essential for lipid homeostasis in mice. J. Lipid Res., 55, 718-728.

longues chaînes d'acides gras saturés de 28 et 30 atomes de carbone au niveau des sphingolipides de l'hippocampe cérébral.

La transmission de la mutation hétérozygote de cette élongase provoque une dégénérescence maculaire juvénile de type Stargardt, qui se manifeste par la survenue rapide et non réversible d'une baisse importante de l'acuité visuelle chez l'enfant, en raison d'une altération de la zone centrale de la rétine.

■ Élongase 5 ou ELOVL-5, dépendante du chromosome 5

Elle joue un rôle très important, particulièrement dans la synthèse des acides gras mono-insaturés et polyinsaturés. Sa surexpression augmente l'élongation de l'acide palmitoléique C16:1 *n*-7.

Son action s'étend de l'acide vaccénique C18:1 *n*-7 au DPA C22:5 *n*-3, mais elle ne peut réaliser l'élongation du C22:5 *n*-3 en C24:5 *n*-3 (c'est pour cette élongation que l'ELOVL-2, qui contrôle l'élongation des acides gras à 22 atomes de carbone, est cruciale).

L'élongation de l'acide palmitoléique C16:1 *n*-7 à l'acide vaccénique C18:1 *n*-7, en configuration *cis* ou *trans*, permet de contourner l'élongation de l'acide palmitique C16:0 en acide stéarique C18:0, qui est très régulée.

Il semble exister un lien entre l'élongation des acides gras et le métabolisme hépatique du glucose, suggérant un rôle possible des inducteurs de l'ELOVL-5 dans le traitement des hyperglycémies d'origine diététique : l'augmentation de l'activité de l'élongase ELOVL-5 accroît les synthèses, régule le catabolisme hépatique des triglycérides, mais pas la capacité du foie à la bêta-oxydation hépatique des acides gras¹¹³.

^{113.} Tripathy S. et al. (2014) Fatty acid elongase-5 (Elovl5) regulates hepatic trigly-ceride catabolism in obese C57BL/6J mice. J. Lipid Res., 55, 1448–1464.

■ Élongase 6 ou ELOVL-6, dépendante du chromosome 4

Bien que n'agissant que sur l'élongation du C16 en C18, il semble que cette élongase soit responsable d'une régulation clé, très insulino-dépendante de surcroît. Nous avons pu constater, dans l'étude Alphalinolénage¹¹⁴, que son efficacité diminuait avec l'âge, rendant difficiles des régulations de suppléance endogène. En dehors de cette tranche d'âge, l'ELOVL-6 est un facteur puissant de lipogenèse, soit directe soit par l'intermédiaire du SREBP.

La diminution de son efficacité est partiellement compensable par la synthèse, via la voie de l'ELOVL-5 et à partir de l'acide palmitoléique C16:1 n-7, de l'acide vaccénique C18:1 n-7 (dangereux) et plus probablement du C18:1 n-7 trans¹¹⁵, qui se transforme très rapidement en acide ruménique.

■ Élongase 7 ou ELOVL-7, dépendante du chromosome 5

Comme l'ELOVL-5, l'ELOVL-7 dépend du chromosome 5, mais reste mal connue.

CONCLUSION

En résumé, des voies très importantes s'ouvrent. Un énorme travail reste à faire, en particulier chez l'Homme, pour qui de nombreuses données doivent encore être validées. Mais il faut retenir la nécessité d'une coordination et d'une synthèse, entre les actions des désaturases et des élongases. C'est de cette coordination que naît l'équilibre entre les familles :

- n-9 (palmitique \rightarrow stéarique \rightarrow oléique), qui est la spécificité de l'ELOVL-6;

^{114.} Henry O. et al. (2015) Metabolic disorders and blood fatty acids status in hospitalized very old patients: Part I of the Alpha-linolenage study. OCL, 22 (3), D305.

^{115.} Matsuka T. et al. (2007) Crucial role of a long-chain fatty acid elongase, Elovl6, in obesity-induced insulin resistance. Nat. Med., 13 (10), 1193-1202.

- n-7 (palmitoléique → vaccénique cis/trans), spécifique de l'ELOVL-5 et des désaturases n-9 dépendantes;
- *n*-6, *n*-3 (DHLA, arachidonique, EPA), spécificité de l'ELOVL-5 ;
- n-3 (DHA), spécificité de l'ELOVL-2 et des désaturases n-6, n-5 dépendantes.

» À retenir

Dans le domaine des lipides, les raisonnements manichéens mutilant la complexe vérité n'ont pas leur place.

Il existe des compétitions entre les différentes familles d'acides gras, dépendantes de la nutrition seulement dans le cas de certaines surcharges et déséquilibres. En parallèle s'opèrent des compétitions intrafamiliales, hors d'atteinte des régulations nutritionnelles, reposant sur des systèmes antagonistes assurant un savant et complexe équilibre. Des mécanismes de régulation toujours plus complexes sont progressivement découverts, avec la découverte récente de facteurs de transcription qui régulent l'homéostasie lipidique, en contrôlant les niveaux d'enzymes impliquées dans des synthèses lipidiques diverses.

Enfin, les désaturases et élongases, dont l'action semble coordonnée, dévoilent progressivement leurs secrets, expliquant de nombreux mécanismes et/ou des adaptations jusque-là non expliquées. Mais un énorme travail doit encore être mené, en particulier chez l'Homme, pour qui de nombreuses données doivent encore être validées.

Cependant, la conclusion essentielle à retenir de ce chapitre est que la quasi-totalité des acides gras, en complément des acides gras polyinsaturés indispensables (car non synthétisables), jouent des rôles « essentiels », sont « les matières grasses de la vie » (« The fats of life ») et soumis à des régulations complexes dont le secret est percé très lentement.