

96^e congrès de l'AOCs (Salt Lake City, 1-4 mai 2005) : l'essentiel du programme nutrition

François MENDY

Conseiller scientifique, 24, quai du 4-Septembre,
92100 Boulogne, France
<francois.mendy@free.fr>

Peut-être est-ce l'ambiance de Salt-Lake City, mais il semble que l'AOCs a entamé une nouvelle évolution. Et ceci est particulièrement sensible au niveau du programme de la Division Health and Nutrition qui comprenait :

- une séance, très ciblée : acide stéarique et risque cardiovasculaire (8 exposés) ;
- une matinée de « Hot Topics » : Les « Guidelines » nutritionnels pour les Américains, version 2005 (4 exposés) ; Acides gras et autres suppléments nutritionnels : nouvelles recherches « Making Health Affordable » (5 exposés) ;
- une après-midi d'« Emerging Topics » (6 exposés) ;
- une séance sur le gamma-linolénique, les protéines en relation avec la santé et la maladie (5 exposés), les solutions nutritionnelles aux excédents de poids (5 exposés) ;
- une séance de 7 communications sur des problèmes généraux touchant la nutrition et la santé, ainsi que 21 posters.

Il faut enfin ajouter à ce programme 17 communications sur les aliments fonctionnels, la conférence de W. Lands sur les acides gras essentiels, et celle de D. Simmons sur les COX-2, soit au total plus de 90 travaux, conférences et exposés.

Certes les « Hot Topics » furent consensuels en apparence, et non plus conflictuels ouvertement, comme jadis, où toute théorie nouvelle proposée par une jeune équipe était défendue au cours de la discussion par un senior d'une autre équipe, obligeant quelques autres seniors à se définir, sans échappatoire, face au caractère original des faits rapportés. Mais c'est incontestablement un nouveau départ. Les lignes de partage des eaux sont en train d'évoluer, des frontières se sont déplacées.

Nous essaierons, dans un ordre un peu différent de celui suivi par le congrès, dans un désir de simplification, de mettre en évidence ce qui

Key words: Guidelines 2005, stearic acid, cardiovascular risk, stearyl CoA desaturase, leptine, adiponectine, trans fatty acids, inflammatory markers, myeloperoxidase, omega 3, essential fatty acids, hormone-like agents, fibrinogen, alpha-chloro-aldehydes, punicic acid, cox-1, cox-2, PGI2, CLA, phytosterols, stanols, macrophage migrator inhibitory factor

nous paraît l'essentiel du programme nutrition 2005.

« Hot Topics » Sujets d'actualité

Nous les regrouperons en deux chapitres :

- Les Guidelines 2005,
- Acides gras et santé (nouvelles recherches rendant la santé à notre portée).

« Report of the Dietary guidelines (dgs) advisory committee on the dietary guidelines for americans, 2005 »

Ce nouveau rapport remplacera les DG 2000 et sera très nettement basé sur le concept *evidence-based review of diet and health*. Ce concept qui émane du monde médical (*evidence-based medicine*) a révolutionné la médecine ces dernières années. Il s'appuie en général sur des méta-analyses basées sur la sélection du *Cockrane Controlled Trial Register* et de Medline, ne retenant que les études randomisées contrôlées chez l'homme.

Cette évolution peut changer profondément certaines évaluations, l'avenir des ANC, et peut-être la conception même de certaines politiques nutritionnelles.

Le hasard fait qu'une évaluation de ce genre vient de mettre en évidence (*Lipids*, Janv. 2005, 40 : 1-11) comme seule étude européenne pertinente sur le sujet l'étude Céliom-Onidol « Acide alpha-linolénique, acide linoléique, croissance et développement du nourrisson », étude multicentrique, dont les premiers résultats ont été publiés le 22 février 1994 à l'Académie de médecine (*Bull Acad Natle Med* 1994 ; 178(2) : 267-78). Malgré six publications intervenues depuis sur le plan international, ce long travail eut jusqu'ici peu d'échos en France. Pourtant pour les onze membres cosignataires de cette évaluation « *a future recommendations ... will be more rigorous and evidence-based* ».

L'ensemble des problèmes a été évoqué par :
– C. Weaver : nutriments recommandés (NRI), groupes d'aliments sélectionnés, produits laitiers et santé ;

- Teresa Nicklas et Penny Kris-Etherton : lipides, acides gras, énergie, dépense physique ;
 - J. Slavin : glucides, légumes et fruits, céréales.
- Le texte du rapport est disponible sur le site : <http://www.health.gov/dietaryguidelines/dga2005/document/html>.

Pour la première fois, il est signalé « *A low intake of fats and oils (less than 20 percent of calories)... may contribute to unfavorable changes in high-density lipoprotein (HDL) blood cholesterol and triglycérides* ».

De même les autres recommandations sont modifiées... précautionneusement :

- moins de 10 % des calories provenant des saturés, moins de 300 mg/jour de cholestérol, « *and keep trans fatty acid consumption as low as possible* » ;
- l'apport total en matières grasses doit se situer entre 20 à 35 % des calories... 30 à 35 % pour les enfants de 2 à 3 ans, 25 à 35 % entre 4 à 18 ans... ;

– bizarrement l'AMDR (*Acceptable Macronutrient Distribution Range*)¹ pour les glucides est de 45 à 65 % des calories, mais une série de recommandations diminue les sucres ajoutés. En l'absence de consommations d'alcools, en présence de 22 % de l'énergie sous forme de lipides, 72 g de sucres ajoutés sont permis, mais avec une consommation de 35 % de l'E. sous forme de lipides, « *then no allowance remains for added sugars...* ».

Un aperçu beaucoup plus complet sur les acides gras était présenté au cours des séances réservées exclusivement aux lipides.

¹ Espace de flexibilité associé avec un risque réduit de maladie chronique mais assurant aussi les apports adéquats en nutriments essentiels.

Acides gras et autres suppléments nutritionnels : nouvelles recherches rendant la santé à notre portée

Ce thème qui donna lieu à 14 exposés parmi lesquels la conférence de W. Lands (*Essential Fatty Acids Redefined*), nous le regrouperons d'abord autour des travaux concernant l'acide stéarique puis autour du concept « Nouvelles recherches en matière lipidique, et ouverture vers une démarche de santé à notre portée ».

— Acide stéarique et risque cardiovasculaire
Curieusement, ce fut un « Hot Topic » en apparence seulement consensuel.

Trois groupes se sont finalement affrontés :

– un groupe représenté par J. Ntambi, T. Clandinin, W. Lands, W. Kannel (qui de façon indirecte donnera une vraie conclusion), biochimistes, biologistes-nutritionnistes, cliniciens et épidémiologistes, ce groupe se caractérise par un très haut niveau de connaissances fondamentales, d'esprit de synthèse et de pragmatisme ;

– un groupe intermédiaire venu de l'épidémiologie et de la biologie des années 70, mais capable de reconsidérer un point de vue, et en train d'évoluer de façon spectaculaire. Cette tendance est nettement représentée par P. Kris-Etherton et B. Holub, à un moindre degré par T.A.B. Sanders et T. Tholstrup ;

– un groupe venu également de l'épidémiologie des années 60-70, peu disposé à admettre que l'épidémiologie n'est pas la seule détentrice de la vérité et que plus les connaissances s'approfondissent plus une évaluation simpliste devient critiquable, particulièrement sur le plan individuel. La maturation que l'*evidence-based medicine* a amené dans le monde médical, y compris dans celui de l'épidémiologie médicale, commence à peine dans ce domaine de la nutrition, où l'on tient encore compte parfois de résultats non statistiquement significatifs.

– Apport, sources alimentaires, digestion et absorption de l'acide stéarique
Penny Kris-Etherton (Penn. State Univ.) a présenté deux exposés majeurs dont « apport, sources alimentaires, digestion et absorption de l'acide stéarique ».

Il semble que l'apport actuel tourne aux États-Unis autour de 7 à 8 g/jour (3,25 % ET pour 2 200 cal.).

Trois questions apparaissent immédiatement :
– l'acide stéarique est-il absorbé chez l'homme ? Aussitôt la 1^{ère} discordance apparaît : pour les pédiatres à 60 %, pour les méde-

Tableau 1. Effet de 30 µM d'acides gras sur l'aggrégation à l'ADP et la fluidité membranaire des plaquettes.

	Rel. agg. rate	Fluorescence polarisation
Stéarique	0.92 ± 0,10	0.233 ± 0,005
Elaidique	1.12 ± 0,02	0.234 ± 0,004
Oleique	0.23 ± 0,01*	0.201 ± 0,008*

* p < 0,01.

cins d'adultes à 95 %-100 %. La réponse, difficilement admise par certains, est la suivante : le coefficient d'absorption varie selon que le stéarique est en position sn-2 (absorbé à 100 %), ou en sn-1, dans ce dernier cas son absorption est très variable comme les pédiatres l'ont montré depuis longtemps. De même, ingéré sous forme de fromage avec du pain, en présence d'eau dure, il sera moins bien absorbé. Mais pour les épidémiologistes comme M. Katan, la position en sn-2 chez l'homme n'a aucun intérêt, critère trop spécifique pour une évaluation générale !

– La 2^e discordance apparaît avec la 2^e question : le stéarique est-il transformé en oléique endogène qui serait neutre ? Or cette transformation est possible mais essentiellement en situation de carence lipidique, ou d'hyperinsulinisme comme dans le syndrome métabolique qui préoccupe de plus en plus les cliniciens. Elle amène en général dans ce cas à une augmentation des VLDL non souhaitable.

– La 3^e discordance découle automatiquement : doit-on tenir compte de la biodisponibilité pour analyser la réponse à la 3^e question portant sur l'influence du stéarique sur les facteurs hémostatiques ?

– Influence de l'acide stéarique sur les facteurs hémostatiques chez l'homme (T. Tholstrup, Dpt de nutrition humaine).

Il s'agit d'une étude chez 15 jeunes hommes durant 3 semaines, puis de deux études sur 16 sujets de 4 semaines. Mais aucun élément sur la biodisponibilité de l'acide stéarique n'est amené. Ce sont en fait des études en aigu sur un petit nombre de sujets, sur de courtes périodes, portant sur le taux de fibrinogène (si élevé = facteur de risque CV), et sur des études en aigu post-prandiales.

La conclusion est : « L'acide stéarique ne semble pas être thrombotique dans la phase post-prandiale, comparé aux autres acides gras alimentaires. Cependant, l'effet d'augmentation du fibrinogène plasmatique à jeun devrait être

mieux exploré avec l'effet sur d'autres marqueurs inflammatoires de risques CV. »

Il y a 20 ans, S. Renaud avait déjà montré sur des populations de paysans de Provence, comparées à des populations de paysans de Lorraine (durée d'étude : 1 an), une augmentation de l'aggrégation plaquettaire corrélée au taux d'augmentation de la consommation alimentaire de stéarique. Ceci fut confirmé par B. Vessby. De même, pour contourner ce piège de la biodisponibilité, au cours d'un symposium de l'AOCs en 1988 à Phoenix, S. Kitagawa avait présenté des études *ex vivo*, sur des plaquettes (tableau 1).

Ainsi la suggestion de P. Kris-Etherton « Remplacer 3 gr d'élaidique/jour par 3gr de stéarique supplémentaire (sans préjuger de sa position en sn-2) » ne semble pas être une proposition qui puisse être aisément validée dans le cadre des connaissances actuelles, même s'il est normal que la question se pose.

– Effets de l'acide stéarique sur les lipides plasmatiques et les lipoprotéines chez l'homme.

Selon certains auteurs de Wageningen, l'intérêt de la position en sn-2 ne se pose pas, comme pour R. Mensink (Dept. of Human Biology, Maastricht) tel qu'il ressort de leur étude « Effets de l'acide stéarique sur les lipides plasmatiques et les lipoprotéines chez l'homme ».

Ainsi, en quantité présente dans l'alimentation égale, comparée aux autres acides gras saturés, l'acide stéarique abaisse les LDL. Dans des travaux qui étudient des matières grasses synthétiques ou pleinement hydrogénées, les effets du stéarique sur les HDL sont moins favorables. Dans des études qui emploient principalement des matières grasses naturelles, les effets sur le cholestérol HDL étaient comparables à ceux du palmitique, de l'oléique, du linoléique !

Il est intéressant de comparer cette affirmation avec les résultats de F.B. Hu *et al.* (*Am J Clin Nutr* 1999 ; 70 : 1001-8) (tableau 2).

Dans cette étude réalisée sur près de 80 000 sujets, de tous les acides gras saturés le stéarique est celui qui est le plus significativement relié aux risques de maladie coronarienne, les acides gras polyinsaturés étant eux inversement associés avec ce risque dans la même population (RR = 0,75) (*Am J of Epid* Voir ci-dessous).

Il est d'ailleurs intéressant de comparer cette étude de 1999 avec une deuxième étude de la même équipe parue en 2005 (*Am J of Epid* 161 ; 7 : 672-9) sur la même population : « ... for the

Tableau 2. Risques relatifs (RR), 95% ICs, de maladies coronariennes en relation avec les quintiles d'ingérés (en % énergie) d'acides gras individualisés.

	1	2	3	4	5	P
C18 :0						
Médian (% E)	2,61	3,17	3,6	4,09	4,91	
Multiv. RR	1	1,05	1,02	1,3	1,24	0,009

highest quintile vs. the lowest ...trans-fat intake was associated with an elevated risk of CHD (R.R = 1.33, 95% CI : 1.07, 1.66, p = 0.01 » « based on 1994-1996 data...trans-fats about 2.6 %² total energy,... 80% processed foods, 20% that occur naturally in food from animal sources » (Dietary guidelines/dga2005).

Nous retrouvons exactement le même risque relatif qu'avec l'acide stéarique à taux élevé : 1,3 . Si l'on compare ces résultats avec ceux *ex vivo* de S. Kitagawa (1988) sur l'agrégation plaquettaire à l'ADP, et la fluidité membranaire, avec l'élaïdique ou le stéarique (tableau 1), l'ensemble est cohérent.

D'une façon générale, le problème des études cliniques chez l'homme est celui de la durée indispensable, de l'impossibilité d'accepter des études par exemple en aigu (obligatoires) sur la lipémie post-prandiale sans une longue phase de préparation d'un minimum de trois mois au même régime, particulièrement pour l'étude des facteurs hémostatiques, de leur caractère activé... La durée de renouvellement des éléments cellulaires sanguins, la demi-vie des divers facteurs étudiés doit être également prise en compte, non seulement pour la durée de l'étude, mais pour celle du « wash-out » nécessaire entre plusieurs périodes.

Trois exposés ont en fait dominé la séance sur l'acide stéarique et les risques cardiovasculaires : ceux de J. Ntambi, T. Clandinin et W. Kannel. Nous concluons ce chapitre avec l'exposé de W. Kannel.

– Le destin métabolique et le métabolisme intermédiaire de l'acide stéarique

J. Ntambi (Univ. Wisconsin-Madison) est certainement le scientifique qui a le mieux étudié les stéaroyl-CoA désaturase (SCDC) chez l'animal. D'emblée, il s'est attaché à montrer l'extraordinaire complexité des régulations métaboliques, et à préconiser la plus grande prudence avant toute simplification. En général, l'acide stéarique est le substrat majeur de la stéaroyl-CoA désaturase qui le transforme en oléique (curieusement, le palmitoléique, produit d'une réaction analogue, est presque immédiatement oxydé, Clouet *et al.* à paraître). Cet oléique endogène est le substrat préféré de la synthèse de triglycérides et de VLDL (également d'oléate de cholestérol). Chez la souris, l'inhibition du gène de la SDC1 résulte en la génération d'une souris maigre, résistante à un régime induisant l'obésité et l'insulinorésistance. Il a été montré également que la SDC1 était la cible-clé de l'action de la leptine qui diminue son efficacité, et de cette manière joue un rôle dans l'obésité et les syndromes associés.

² 2,6 % ET de 2 200 calories = 6 g 35, dont 5 gr environ « Elaïdique » d'origine industrielle soit 2,08 % ET, 1 gr 25 environ de vaccénique-trans d'origine laitière soit 0,52 % ET).

La SCD est ainsi l'enzyme pivot de la lipidogénèse. Plusieurs isoformes de la SDC existent chez la souris, et deux ont été caractérisées chez l'homme.

Dans un poster présenté au cours de la séance qui leur étaient réservés, J. Ntambi *et al.* ont également montré que chez les souris Agouti, modèle de résistance sévère à la leptine, le manque de SDC1 (Agouti SDC1-/-) protège contre l'obésité et la stéatose hépatique qui les caractérise... Les doubles SDC1 souris mutantes Agouti exhibent une sensibilité à l'insuline (et « apparente à la leptine ») augmentée, comparée avec la souris Agouti normale.

Ces observations suggèrent que l'inhibition de la SDC1 peut être utile dans le traitement de l'insulinorésistance et de la leptinorésistance chez l'homme. (Or, le stéarique exogène et endogène stimule la SDC1.)

• L'influence des acides gras saturés sur la régulation du LDL et HDL cholestérol

T. Clandinin (Univ. d'Alberta) s'attache depuis vingt ans à ce que les études chez l'animal soient réalisées dans des conditions suffisamment rigoureuses, tenant compte de la physiologie de l'animal, des divers équilibres des acides gras entre eux, faisant en sorte de n'étudier qu'un facteur à la fois. C'est ainsi qu'il a pu montrer que l'acide palmitique n'est que « conditionnellement hypercholestérolémiant ». Si l'apport en acide linoléique est suffisant (5 à 6 % de l'apport énergétique total), le palmitique ne devient hypercholestérolémiant qu'à partir de 8 à 8,5 % de l'énergie, à la condition que l'apport en cholestérol soit de l'ordre de 300 mg/j. De plus en plus, seules seront retenues les études s'imposant ces contraintes complexes, modifiant un facteur en conservant identiques en général les six autres facteurs importants (par exemple : étude multicentrique Cétiom-Onidol chez les prématurés).

Nous concluons ce chapitre avec l'exposé de W. Kannel, mais au préalable, il nous semble préférable de résumer la séance :

– Acides gras et autres suppléments nutritionnels : nouvelles recherches rendant la santé à notre portée

– Trans Fatty Acids in Health and Disease

L'exposé de D. Mozaffarian (Harvard School of Public Health) : « *Trans Fatty Acids in Health and Disease* » a soulevé le problème des trans et des phénomènes inflammatoires dans l'athérosclérose et la maladie coronarienne, reprenant des travaux publiés dans *Am J Clin Nutr* 2004 ; 79 : 606-12 et 80 : 1521-5. L'accès plus facile depuis les cinq dernières années aux dosages d'IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alpha... endothéline a fait exploser le nombre de ces travaux.

Dans aucun des deux travaux de D. Mozaffarian *et al.*, la présence ou non de LDL oxydés, d'isoprostanes, ou d'isolevuglandines, d'aug-

mentation de la myelo-peroxydase, n'a été vérifiée, or la conjonction de la présence de trans et d'acides gras très oxydables et/ou oxydés absorbés ne peut être rejetée.

Peut-être est-il nécessaire aussi de rappeler la complexité de l'étiologie de ces phénomènes inflammatoires comme vient de le faire G. K. Hansson (Review Article. Mechanisms of Disease: Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1685-95).

« *The fact that several different inflammatory markers, with different biologic activities, contributes to the statistical risk of CAD...* » ne signifie pas qu'ils sont la cause de la maladie, ils reflètent un processus local inflammatoire au niveau de l'artère. « *Further research will be needed to clarify the role of these molecules as markers of risk as well as contributors to disease progression* ».

Enfin, l'acide vaccénique 18 :1n-7 trans est un substrat de la SDC1 compétitif avec le stéarique, et à ce titre peut jouer un rôle dans la régulation de la SDC1. L'acide ruménique ainsi synthétisé, du fait de la présence d'une double liaison cis en delta 9, peut développer par élévation-désaturation successive un triène-cis-cis-cis qui ne peut être un substrat pour une cyclogénase, mais plutôt un inhibiteur, conduisant plus probablement à un effet anti-inflammatoire.

• Vitamine E et Cytokine Regulation

L'exposé de R. R. Watson sur « *Vitamine E et Cytokine Regulation* » confirme le caractère très complexe, multi-étiologies, de ces phénomènes inflammatoires qui sont très probablement d'ailleurs essentiellement dépendants de phénomènes d'oxydations non contrôlées.

– Nutriments modulant les facteurs de risque du syndrome métabolique

La connaissance des « nutriments modulant les facteurs de risque du syndrome métabolique » (Vijaya Juturu) sera dans l'avenir un problème essentiel, mais durant ce congrès ce sont essentiellement les résultats rapportés par Ntambi sur les stéaroyl-CoA-désaturases qui ont amené les informations les plus passionnantes.

Deux exposés, au cours de cette séance, de Penny M. Kris-Etherton, de Bruce Holub, ainsi qu'un exposé de W. Lands, au cours d'une séance parallèle vont alors constituer un vibrant plaidoyer pour les oméga-3 (n-3), pour la première fois à l'AOCS.

• L'impact des acides gras en oméga-3 sur les facteurs de risque cardiovasculaires

C'est la première fois que P. Kris-Etherton franchit le Rubicon. Farouche défenseur des « PUFA », elle ne parlait jamais que des oméga-6. Vaincue cette fois-ci, la 1^{re} partie de son exposé a consisté à montrer que l'acide alphanoléique était mal transformé en ses dérivés supérieurs. Et alors que l'on aurait pu

s'attendre à la voir insister sur les huiles de poisson, elle a insisté très longuement sur la Lyon Diet Heart Study, de S. Renaud et M. de Lorgeril, comme personne ne l'avait fait jusque-là à l'AOCS (sans toutefois parler de Colza-Canola, et sans relever de fait le caractère quelque peu contradictoire de son exposé). Il aura fallu onze ans pour que cette évolution se fasse. Il ne reste plus qu'à admettre l'importance pour la biodisponibilité de l'ALA, de sa position en sn-2, seule garante de sa transformation en dérivés supérieurs.

- De l'utilisation des « nutraceutiques » pour la prévention/le « management » des désordres chroniques et l'abaissement des coûts des soins de santé.

En fait B. Holub (Univ. de Guelph) a essentiellement parlé avec une fougue étonnante des acides gras en oméga-3 et des risques cardiovasculaires. Il a ainsi présenté la recherche d'un équilibre en n-3 comme le plus sûr, le plus efficace moyen d'abaisser le coût de la santé en général. Il est vrai que cette conviction peut s'appuyer sur des publications récentes comme celle de L. Calo (*J Am Coll Card* 2005 ; 451 : 1723-8) qui trouve un effet similaire à celui des bêtabloquants, sotalol et amiodarone, des acides gras en n-3 sur la prévention des fibrillations après pontages coronariens. Cette étude postopératoire multivariée représente en effet la première mise en évidence directe d'un effet des acides gras en n-3 sur la fibrillation atriale chez l'homme.

- Les acides gras essentiels redéfinis

W. Lands fut l'un des premiers convaincus de l'intérêt des acides gras en n-3 aux États-Unis, et s'est beaucoup battu sur ce sujet. Le voir en défenseur de cet intérêt et d'un équilibre n-6/n-3 n'avait donc rien d'étonnant. Au cours du symposium en mémoire de E. G. Perkins, il est revenu sur les éléments importants qui ont permis d'approfondir les connaissances sur les acides gras essentiels. Les acides gras parents en C18 sont allongés et désaturés en acides gras hautement insaturés (HUFA ou AGHI). « These are esterified to the 2-position of tissue membrane phospholipids that have vital structural roles and from where they can be released, forming potent hormone-like eicosanoids... » Les « hormone-like agents » en n-3, n-6, ont des dynamiques physiologiques différentes. Mais également les PUFA en C18, et les HUFA en C20 et au-dessus, ont des cinétiques métaboliques différentes. Les études récentes épidémiologiques et cliniques sont en train de relier des apports déséquilibrés en n-3 et n-6 aux deux plus grandes causes de « human disability » : les maladies cardiovasculaires et les dépressions majeures. À la surprise de quelques Français présents W. Lands a présenté des courbes en U, très semblables à celles publiées dans OCL depuis une dizaine d'années, reliant des

données épidémiologiques à des données biologiques de niveau divers (voir Figure 1, OCL 2001 ; 8(4) : 323).

Pour conclure, ce chapitre des « Hot Topics », l'exposé de W. Kannel (The Framingham Study Group) est certainement le plus pertinent.

- « Overview of Hemostatic Factors in Atherosclerosis »

Trente-cinq ans de réflexion et de suivi d'une population sont plus riches de possibilités qu'une intervention de 3 semaines sur 15 sujets, aux conclusions définitives comme l'on en voit trop souvent présentées !

Parmi les facteurs hémostatiques associés au développement excessifs de CHD, facteur de von Willebrand, antigène t-pa, PAI-1, facteur VII, le fibrinogène apparaît comme le plus fondamental. La plupart de ces facteurs sont intercorrélés avec les facteurs témoins d'inflammation et le LDL-cholestérol. Une augmentation d'une déviation standard de ces facteurs augmente en général le risque de 24 % à 30 %.

Le fibrinogène peut augmenter le risque CVD à cause de son rôle dans l'agrégation plaquettaire, la viscosité plasmatique, la formation de fibrine, mais c'est aussi un élément des phases aiguës de réaction postagressive (ou *acute phase*) qui apparaissent plus ou moins dans tous les états inflammatoires.

L'étude de Framingham a confirmé récemment les corrélations significatives ($p < 0,001$) entre les tertiles de fibrinogène, l'âge, le BMI, le tabagisme, le diabète, le cholestérol total, le cholestérol HDL, les triglycérides chez les hommes et les femmes. Les taux de fibrinogènes sont significativement plus hauts chez les hommes et les femmes avec CVD (3 g 33/L) que chez ceux sans maladie cardiovasculaire (3 g 22/L).

Les études de prévalence, de cas contrôlés, d'ECC, d'angiographies, définissent le fibrinogène comme un facteur de risque fort et indépendant. Beaucoup d'indications suggèrent que le fibrinogène médie l'effet de nombreux facteurs de risque. Ainsi le taux de fibrinogène augmente avec le nombre de cigarettes fumées (et tombe rapidement après l'arrêt du tabagisme).

L'étude PROCAM a montré que les personnes avec des taux de LDL et de fibrinogène dans le plus haut tertile avaient un risque coronarien augmenté de 6,1 comparé avec ceux dans le plus bas. Même avec le LDL-C dans le plus haut tertile, la survenue d'événements était significativement plus faible si le fibrinogène était dans le plus bas tertile. Les plaquettes hyper-réactives des diabétiques peuvent résulter en partie des taux élevés de fibrinogène. Enfin, le taux élevé de CRP et de fibrinogène retrouvé chez des patients présentant une angine instable suggère que nous sommes en présence d'une réaction d'« acute phase ».

Après cet exposé éblouissant, W. Kannel a terminé par des réflexions sur la recherche suggérant la plus grande modestie. Il a ainsi fait remarquer que ni les Japonais, ni les Français ne suivaient les bons préceptes américains, et que pourtant leur mortalité cardiovasculaire était largement inférieure. On pourrait donc très rigoureusement conclure que *le fait de parler l'Anglais est un fort facteur de risque indépendant sur le plan cardiovasculaire*.

On peut aussi conclure que corrélation statistique ne veut pas toujours dire causalité, et que *l'evidence-based medicine* cherche toujours à s'appuyer par prudence sur la connaissance des mécanismes.

Et pour terminer, W. Kannel a projeté une page faite d'extraits tirés des *Essais* de Michel de Montaigne (Chapitre XIII du Livre Troisième) dont nous retiendrons une phrase : « Car encore faut-il quelque degré d'intelligence à pouvoir remarquer qu'on ignore... »

« Emerging topics », sujets émergents

Il fut un temps où les sujets émergents, surtout lorsqu'ils avaient reçu un prix (ou *award*) étaient traités comme des sujets brûlants. C'est ce que nous avons voulu reconstituer, en regroupant, en préambule, avant les sujets de la dernière séance déjà regroupés sous ce titre, quelques communications dispersées qui nous ont semblé présenter un intérêt particulier.

Communications dispersées entre les treize autres thèmes du congrès et posters

– Lipidomics of Myeloperoxidase-Derived Products (K. Wildsmith et al. St. Louis Univers. School of Medicine). Ce travail est extrêmement important comme tous les travaux de lipidomique bien ciblés. La myéloperoxydase est la seule enzyme capable de produire dans les macrophages et les neutrophiles des espèces réactives chlorinées (RCS), entre autres un puissant RCS oxydant, l'acide hypochloreux (HOCL). L'HOCL cible les liaisons alkène des acides gras insaturés estérifiés à la position sn-2 des phospholipides conduisant à la formation de chlorohydrine. En utilisant des techniques ESI-MS, GC-MS, les auteurs ont ainsi montré la formation de chlorohydrine à partir de diacylglycero-phospholipids. Mais, de plus, les auteurs ont montré à partir d'un plasmalogène, la formation d'un alpha-chloroaldehyde gras qui est relâché, donnant naissance à un lysophospholipide avec un insaturé en sn-2. Des deux attaques possibles, c'est la liaison vinyl-ether des plasmalogènes qui est la cible privilégiée.

Mais secondairement, le lysophosphatide peut être attaqué à nouveau par le RCS donnant

naissance à une LPC-chlorohydrine, et l'alpha-chloroaldéhyde libéré peut réagir donnant un alpha-chloro fatty aldéhyde-éthanolamine glycéro-phospholipide.

Enfin, des taux d'alpha-chloro-aldéhydes élevés ont été retrouvés à la fois dans des lésions d'athérosclérose humaine, des infarctus du myocarde chez le rat, comparés à des tissus normaux. Ainsi l'hypothèse de J. Chaudière attribuant un rôle majeur à la myéloperoxydase, confirmée sur le plan de la clinique treize ans plus tard (en 2003), se trouve confirmée sur le plan du mécanisme en 2005.

- Effet de l'alphalinoléinique conjugué (CLnA) sur l'ingestion alimentaire

La composition corporelle et la stéatose hépatique chez la souris (M. Plourde, J.-M. Chardigny *et al.*, Inra-France, Laval Univ. Canada).

Le cis-9, trans-11, cis-15, et le cis-9, trans-13, cis-15 ont été étudiés. Il semble que sur la réduction de la masse grasse corporelle chez les femelles, le CLnA soit plus efficace que le ruménique. Il n'y a pas d'effet chez les mâles.

- Le 9cis, 11trans, 13cis isomère du CLnA, réduit la sécrétion de l'Apo B100, et la synthèse des triglycérides dans les cellules humaines HepG2 (T. Yanagita, H. Yotsumoto *et al.* Saga Univ. Japon, et Sunchon National Univ. Corée). Cet isomère du CLnA ou *acide punicique* est le second acide gras *trans* naturel, après l'acide columbinique (extrait de la colombine) décrit par Houtsmuller (5trans, 9cis, 12cis) qui joue un rôle important en biochimie végétale. L'acide punicique est retrouvé au taux de 70 % dans l'huile de graine de pomegranate.

Dans cette étude, comparé à l'ALA, l'acide punicique diminue significativement l'« uptake » de l'oléate-14C dans les triglycérides cellulaires nouvellement synthétisés, et la synthèse de ces triglycérides. Et très logiquement la sécrétion de l'ApoB100 est significativement diminuée.

- Effets d'un mélange diététique de GLA, EPA, DHA à différents stades de l'hypertension chez des rats SHR (S. Bellenger, M. Narce, J.-P. Poisson, Univ. de Bourgogne)

La composition lipidique de divers tissus a été étudiée : aorte, cœur, reins. La teneur en GLA, EPA, DHA, est augmentée sans que la teneur en acide arachidonique ou dérivés d'elongation ou de désaturation soit diminuée.

Ceci peut conduire à un équilibre d'eicosanoïdes n-6/n3 plus favorable.

Mais comme deux auteurs japonais l'ont signalé au cours du congrès, un autre élément signalé par la même équipe peut s'avérer au moins aussi important : la suppression de l'expression du gène de la stéaroyl-CoA désaturase 1, diminuant ainsi l'accumulation de l'oléique endogène. Or, au cours du syndrome métabolique, il semble bien que l'hyperexpression de ce gène soit l'une des caractéristiques

les plus importantes (Faseb J. 2004, 18, 773-775. Epub 2004, Feb. 20)

- Effets d'un mélange d'acides gras polyinsaturés enrichis en EPA et DHA sur la perméabilité de la jonction étroite des cellules Caco-2 intestinales en couche monocellulaires (Z. Hossain (Student award), M. Hosokawa *et al.*, Hokkaido Univ. Japon).

DHA et EPA sont considérés comme des immunonutriments. L'épithélium gastro-intestinal est une barrière sélective permettant l'absorption des nutriments, et restreignant le passage des molécules plus importantes, composés potentiellement toxiques, de la lumière intestinale dans la circulation systémique. Il prévient ainsi les translocations bactériennes et les infections systémiques. Or, dans cette étude, EPA et DHA augmentent la perméabilité, l'« uptake » de petits liposomes unilamellaires phospholipidiques (marqueur fluorescent) est observé. Même s'il s'agit d'un modèle *in vitro*, ceci constitue un sérieux avertissement face à l'utilisation chez l'homme d'EPA ou DHA libres, ou sous forme de triglycérides au hasard.

- Effets de CLA et de la maladie sur la production d'eicosanoïdes rénaux via des changements dans les activités d'isoformes de cyclo-oxygénase au cours de maladies rénales génétiquement déterminées chez le rat (H. Aukema *et al.* Univ. Manitoba, Institute of Child Health, Canada).

Les CLA (en mélange) au taux de 1 % ralentissent la progression de la maladie dans le modèle Han SPRD-cy de maladie rénale chronique. Or, dans cette maladie, les taux de cPLA2 sont 3-4 fois plus haut, les taux de COX-1, 2,5 fois plus haut et les taux de COX-2, 6 à 12 fois plus bas comparés à la normale.

Les CLA diminuent certains de ces effets, abaissant de 50 % les taux de cPLA2, et augmentant de 3,2 fois les taux de Cox-2.

Les CLA diminuent de 32 à 53 % les taux d'eicosanoïdes à la fois dans les reins normaux et malades. L'activité COX-1 est absente dans les reins normaux, mais est induite sélectivement par la maladie, produisant TXA2, et PGI2, mais non PGE2. Le rapport TXA2/PGI2 tendait à être plus haut dans la maladie, était parfois abaissé par les CLA.

Dans une autre communication, la même équipe étudiait les effets comparés de la caséine et protéine de soja sur ce modèle Han : SPRD-cy. En effet, l'évolution de la maladie dans ce domaine se trouvait améliorée par la protéine de soja ($p < 0,002$, ou $p < 0,001$ selon les critères). Pourtant dans cette étude, comparée à la normale, la COX-1 était 39 % plus haute ($p = 0,031$) et la COX-2 : 94 % plus basse ($p < 0,0001$).

Avec la protéine de soja, comparée avec la caséine la cPLA2 était réduite de 46 % ($p = 0,008$).

La COX-2 est l'activité prédominante dans les reins normaux et malades, comptant pour 76-95 % de l'activité total COX. La protéine de soja, dans les reins malades, diminue l'activité totale COX, de 40 % ($p = 0,0066$), diminue l'activité COX-2 : 76 % de moins de PGI2 ($p = 0,001$) ; par contre, la production de PGE2 n'est pas modifiée.

L'attention est de plus en plus attirée sur la COX-2 et la PGI2, longtemps négligées. Enfin, longtemps recherchée (depuis 1980), l'activité des CLA (en particulier de l'acide ruménique) sur les cyclo-oxygénases n'était toujours pas clarifiée, cette activité préférentielle sur la COX-2, qu'elle élève, pourrait s'avérer intéressante.

- Distribution stéréospécifique des acides gras dans les lipides de l'œuf de poules nourries avec différentes sources d'omega-3 (M. Schreiner *et al.* Univ. Autriche, National Nutrition Institute d'Iran, Univ. Mogi das Cruzes, Brésil).

Les auteurs ont réalisé plusieurs études, avec des huiles marines, du poisson, des graines de lin. Au niveau des C20-C22, les mêmes résultats sont obtenus avec les trois sources. Avec les graines de lin, une grande partie du palmitique est remplacée par de l'ALA. Les AGHI contenant 20 ou 22 atomes de carbone sont retrouvés principalement en position sn-2 des phospholipides. Dans les triglycérides, le 18 :2n-6 est principalement en sn-2, alors que le 18 :3n-3 est également réparti dans les trois positions.

- Effet d'un apport de CLA sur la composition du lait de rate et du cerveau de rats (N. Ratnayake *et al.*, Health Canada).

In vitro, les CLA ont montré des possibilités importantes de supprimer ou réduire les activités Delta 5, et 6 désaturase.

Les auteurs ont étudié trois régimes amenant 0 %, 0,5 % (soit 483 mg/100 g de produit), 1 % d'un mélange amenant 39 % de 9c, 11t-18 :2, 39 % de 10tr, 12c-18 :2, 12,5 % d'oléique et 4,6 % de saturés chez des rates Sprague-Dawley ($n = 20$ par groupe, 60-65 j).

Le traitement de CLA à ces doses n'a pas d'effets sur la taille des portées, les ingestats alimentaires, les poids, la composition en AA et DHA des cerveaux, des mères, des fœtus, des rats à la naissance, puis des mêmes rats à 150 jours (malgré un apport/j en CLA correspondant à celui donné à leur mère). Il n'a pas non plus d'effets sur le contenu des lipides du lait de rate, et la composition des AGHI des diverses fractions des phospholipides du cerveau de fœtus, rats et rats adultes.

Cependant, à partir de 0,5 % (environ 1,2 % de l'ET) de ce mélange de CLA, le taux sérique de leptine est remarquablement réduit, chez les rats mâles et femelles, les rats et les rats vieux de 150 jours (et sans doute l'efficacité de la SDC1).

Ce résultat est très intéressant car il montre les très grandes différences entre les études *in vitro*,

et *in vivo*. *In vitro*, il n'y a aucune possibilité de régulation, *in vivo*, et de plus de façon variable selon les espèces, dans certaines limites, il peut y avoir de grandes possibilités de régulation. Ce qui importe c'est de comprendre ces régulations.

- Effets d'huiles de graines contenant naturellement des CLN sur la masse lipidique corporelle et le métabolisme lipidique chez des rongeurs (K. Koba, M. Sugano *et al.*, Univ. de Nagasaki, de Kumamoto, de Hokkaido, de Tamagawa, de Kyushu, Japon).

Les auteurs ont étudié une série d'acides linoléiques conjugués (CLN) d'origine naturelle : l'alpha-éléostéarique : 9c, 11t, 13c-18:3, l'acide punique 9c, 11t, 13c-18:3, l'acide catalpique 9t, 11t, 13c-18:3, l'acide calendique 8t, 10t, 12c-18:3. L'huile de lin est utilisée comme témoin.

Après 4 semaines, à 0,7 % du régime, l'acide punique (huile de pomegranate) abaissait le poids de la graisse périrénale, alors que ni les autres CLN, ni l'huile de lin ne donnaient ce résultat. De même, l'acide punique augmentait la bêtaoxydation hépatique au niveau des mitochondries et des peroxysomes. Ce premier résultat obtenu chez le rat était retrouvé chez la souris, à partir de 0,5 % du régime mais non à 0,25 %.

– Macrophage Migration Inhibitory Factor

Sterols et stanols (PS) augmentent l'expression du *Macrophage Migration Inhibitory Factor* (MIF) chez les rats diabétiques Bb et les cellules hépatiques humaines G2 (B. Wang *et al.*, Nutrition Research Division, Food Directorate, Health Canada, Canada). Le MIF est une cytokine pro-inflammatoire et un immunomodulateur induit par les glucocorticoïdes. Il joue un rôle dans la régulation de la croissance cellulaire et la différenciation cellulaire. Le MIF a été capable de contrôler ou contrebalancer l'effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur des glucocorticoïdes sur les macrophages et les cellules T. Au cours de cette étude, au taux de 5 mg/g du régime, les PS « uprégulent » la protéine hépatique MIF, et l'expression du mRNA chez les rats Bb. Il en est de même, en 24 heures, chez les cellules hépatiques humaines HepG2.

C'est la troisième anomalie déclenchée par les PS que l'on décrit ainsi, après la diminution de

la fluidité des membranes érythrocytaires, la diminution de l'hydroxylation en 25 de la vitamine D (première étape indispensable de son activation).

Sujets émergents

La dernière séance du congrès a été consacrée à six sujets, dont deux récompensés par un prix. Trois d'entre eux paraissent les plus intéressants.

- Effet de CLA sur l'activité de la diacylglycerol acyltransférase microsomale de la glande mammaire bovine (B. Sorensen, J. Wegner *et al.*, Univ. d'Alberta, Canada, Res. Inst. for the Biology of Farm Animals, Germany).

Le trans-10, cis-12 est lié à la diminution de la matière grasse lactique sécrétée. Il diminue l'expression de diverses enzymes lipogéniques. Il affecte également l'activité et l'expression de la diacylglycerol acyltransférase, l'étape finale de la synthèse des triglycérides.

Des essais d'activité microsomale DGAT de tissus de glande mammaire ont été conduits avec des substrats variables. Les résultats suggèrent que la DGAT microsomale a une plus grande préférence pour l'oleoyl-CoA. Le linoleoyl-CoA, et le trans-10, cis-12 ont des effets de compétition similaire vis-à-vis de l'Oleoyl-CoA. Le moins efficace dans cette compétition est le 9-cis, 11-trans-CoA. L'étude continue avec des cellules exprimant des allèles DGAT1 spontanément associés avec une diminution de la sécrétion des matières grasses lactiques.

- Effet hypotensif du CLA (N. Inoué *et al.*, Saga Univ. Japon) (Honored Student Award).

Dans cette étude sur les rats OLETF (hypertension liée à l'obésité), le 10t, 12c isomère de CLA supprime le développement de l'hypertension, en diminuant la sécrétion d'adipocytokines hypertensinogènes, comme la leptine et l'angiotensinogène au niveau du tissu adipeux abdominal. De même, chez les rats SHR non obèses, 1 % de mélanges de CLA prévient le développement de l'hypertension essentielle. Ce résultat est accompagné d'une augmentation du taux d'adiponectine plasmatique et d'une disparition des anomalies membranaires.

- Omega 3 profiles of school aged children.

Le dernier exposé de cette séance, et de ce congrès a été présenté par D. Bibus, Univ. du Minnesota, président de cette séance.

Les résultats sont assez catastrophiques, malgré des taux de linoléique normaux. Mais D. Bibus n'a pas tiré la conclusion évidente : il est presque impossible d'obtenir de bons résultats avec de l'huile de soja, en raison d'une biodisponibilité insuffisante de l'ALA en sn-2. Pour cela, l'huile de colza est indispensable, et cette constatation ouvre la voie à des produits nouveaux adéquats. Si l'on ne tient pas compte de ce point, D. Bibus a terminé ce congrès avec le quatrième plaidoyer impressionnant pour les acides gras en n-3, après P. Kris-Etherton, B. Holub et W. Lands.

Conclusion

Ce congrès a été certainement l'un des plus intéressants de ces trois dernières années. Incontestablement, une évolution est en train de se faire. Après *evidence-based medicine*, l'« *evidence-based review of diet and health* » est en train de naître. La réflexion épidémiologique ne peut plus seule suffire, il faut y ajouter des études d'observation de cas médicaux, des études de mécanismes chez des modèles permettant dans les meilleures conditions possibles la mise au point de marqueurs et de méthodologies transposables chez l'homme, des études d'intervention chez l'homme sain, puis fragile, enfin malade...

Une remise en question permanente est nécessaire, ainsi le modèle de W. Lands : équilibre des AGHI des phospholipides membranaires = « vital structural roles » + équilibre des précurseurs libérables de « potent hormone-like », les eicosanoïdes en n-3 et n-6, vient de s'élargir. Des acides gras saturés, insaturés, conjugués, ont des actions de régulation sur les cyclooxygénases : COX1, et particulièrement COX2, qui contrôlent la synthèse de ces eicosanoïdes. Il est d'ailleurs symptomatique que le dîner de la division nutrition et santé se soit achevé par une conférence de Dan Simmons (Brigham Young University) sur le très gros problème posé à la FDA par les accidents très graves survenus avec les anti-COX2, actuellement retirés du marché.

L'inhibition de la synthèse de la PGI2 (n-6), produit essentiel de la COX2, inhibition qui peut être aussi réalisée par des régimes trop riches en acides gras en n-3, surtout en C20 et C22, mérite une certaine attention. ■