De combien d'acides gras avons-nous besoin ?*

par John Rivers

(Nuffield Laboratories of Comparative Medicine, The Zoological Society, Londres)

Après avoir étudié pendant un siècle les protéines en tant que source principale d'énergie de l'homme, les nutritionnistes s'intéressent à nouveau aux graisses et aux hydrates de carbone. Tandis que les recherches nous révèlent de plus en plus de choses sur les acides gras essentiels et nous montrent l'importance qu'ils ont pour nous, on accorde sur le plan international une grande attention à leur rôle pour la santé mondiale.

Dans l'ensemble, les progrès scientifiques sont mal compris. Ils ne procèdent pas, comme on le croit généralement, dans un ordre régulier, chaque connaissance formant la base de l'étape suivante. Au lieu de cela, l'architecture systématique de la science subit périodiquement des révisions rigoureuses, des vérités « établies » étant rejetées et des faits obscurs devenant les nouvelles clefs de voûte de l'édifice scientifique. Nos idées sur la nutrition viennent de subir une telle révolution, avec le rejet de l'opinion classique que les protéines sont la seule source réellement importante de calories, les conséquences de cet état de choses étant incalculables. Mais ce qui nous concerne ici est le renouveau d'intérêt pour d'autres sources de calories, notamment les graisses et les hydrates de carbone, que l'on a négligées pendant un siècle en faveur des protéines.

L'étude scientifique de la nutrition remonte à l'Age de raison, depuis l'élégante démonstration de Lavoisier nous indiquant que les aliments sont un combustible et doivent donc être mesurés en calories et non en poids. Cela a permis d'effectuer une rationalisation, mais a conduit inévitablement à la question de savoir si les protéines, les graisses et les hydrates de carbone étaient des sources de calories interchangeables. Il est évident que nous sommes faits du combustible que nous consommons; il était donc logique d'établir une division des aliments en éléments « plastiques » et « respiratoires ». Mais lorsque l'on identifia les éléments plastiques avec les albumines (ou protéines) des aliments, le mythe des protéines était né. De nombreux facteurs ont contribué au développement de ce mythe. Les protéines contiennent toutes de l'azote. Il était donc aisé de les mesurer dans les aliments et d'observer leur métabolisme. Elles exerçaient une véritable fascination sur les biologistes en raison de leurs grosses molécules et de leur nature ubiquitaire (le nom protéine qui veut dire « formé en premier » reflète l'importance qu'on leur accordait) et l'étude

de protéines particulières, les enzymes, a joué un rôle considérable dans le développement de la biochimie.

Au 19e siècle, les histochimistes ont montré que les protéines et les graisses étaient responsables ensemble de la structure des tissus, mais les premières expériences faites sur les valeurs nutritives ont semblé montrer que les animaux avaient besoin de protéines mais ne pouvaient pas synthétiser les graisses à partir des hydrates de carbone et qu'ils n'utilisaient les graisses qu'en tant que porteurs des vitamines qui étaient solubles dans ces graisses.

Ce n'est qu'en 1929 que George et Mildred Burr, aux États-Unis, démontrèrent l'utilité intrinsèque des graisses, à la suite d'expériences prolongées et après avoir extrait toutes les graisses des aliments qu'ils employèrent. Leurs expériences ont porté sur des rats qui, comme ils l'ont montré, avaient besoin de polyacides gras non saturés pour leur reproduction, leur croissance et leur métabolisme normaux, ainsi que pour le bon état de santé de leur peau et de leur sang. Ces chercheurs ont identifié deux acides gras essentiels : l'acide linoléique et l'acide arachidonique. Ils ont aussi découvert qu'un troisième acide, l'acide linolénique pouvait contrecarrer en partie les effets d'une alimentation sans graisse.

Difficile à réfuter

On peut attribuer à trois facteurs le fait que ces découvertes n'aient pas été à l'origine d'une importante réévaluation de la diététique. D'abord il était difficile de travailler avec les acides gras essentiels (AGE). Du point de vue chimique, ils étaient complexes, instables et ne pouvaient être mesurés alors qu'approximativement par des techniques chimiques fastidieuses. Ensuite, ils n'entraient dans aucune catégorie reconnue. A l'époque où ils ont été découverts, les nutritionnistes concentraient leur attention sur les vitamines, mais les AGE n'étaient pas des vitamines. Les besoins en AGE étaient de 100 à 10 000 fois plus importants, et étaient comparables à ceux en acides aminés essentiels. Enfin, il était difficile d'induire une carence en AGE et elle était mal définie. Aucun indice ne montrait qu'elle causait une maladie spécifique, comme par exemple la carence en vitamine A est à l'origine de la zérophtalmie, associée à de la conjonctivite chronique ; il était donc difficile de réfuter l'opinion que la carence en AGE ne posait

^{*} De Spectrum 154.

pas de problème de nutrition dans la pratique

Jusque dans les années 60, cette opinion a été largement acceptée car, à une seule exception près, les expériences pour découvrir les effets des AGE sur l'homme avaient été particulièrement infructueuses. L'exception était une étude américaine sur des bébés, qui avaient été nourris avec différents laits artificiels. Cela a montré qu'il était possible d'induire une carence en AGE chez des bébés humains mais que les symptômes de cette carence, une réduction de la croissance, de l'eczéma et un état général malheureux chez les enfants, étaient non spécifiques. Et personne n'a pu montrer si les adultes avaient besoin d'AGE.

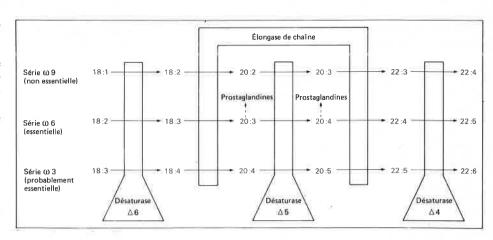
Des doubles liaisons

Entre-temps des progrès considérables avaient été faits en étudiant la biochimie de la carence en AGE chez les rats. Les acides linoléique, linolénique et arachidonique avaient un facteur commun : c'était des polyacides gras non saturés, contenant 2, 3 et 4 doubles liaisons respectivement. Mais les polyacides gras non saturés ne se sont pas tous révélés être essentiels, pas même tous ceux à 2, 3 ou 4 liaisons doubles. En faits les rats pouvaient élaborer eux-mêmes certains polyacides gras non saturés. Par exemple, bien que l'on ait constaté que les quantités d'acides gras diénoïque et tétraénoïque, à 2 et 4 doubles liaisons respectivement, étaient inférieures à la normale chez les rats privés d'AGE, ils élaboraient davantage d'acides gras triénoïques, à 3 doubles liaisons, ce que l'on n'a pas été à même d'expliquer, mais on constata que la quantité de triènes par rapport aux tétraènes était un bon indicateur du niveau d'AGE chez la plupart des animaux de laboratoire.

L'invention de la chromatographie dans les années 50, en particulier de la chromatographie en phase gazeuse marqua un tournant décisif. La chromatographie permit de séparer les acides gras et l'étude passe des triènes ou tétraènes totaux à des composés spécifiques. En 1959, le professeur James Mead montra que la caractéristique triène de la carence en AGE était un acide gras dont la molécule comportait 20 atomes de carbone, appelé acide tout-cis-eicosa-5, 8, 11-triénoïque, mais connu plus généralement sous le nom d'acide de Mead. Il découvrit que cet acide, bien qu'étant un polyacide non saturé, n'était pas essentiel mais était synthétisé par les animaux manquant d'AGE. Il différait de l'AGE par la position des liaisons doubles.

Trois séries principales

Il fut rapidement établi qu'il y avait trois séries homologues principales d'acides gras, caractérisées par un agencement commun de liaisons doubles en termes d'atomes de carbone comptés à partir de l'extrémité oméga de la molécule (c'est-à-dire l'extrémité opposée à l'extrémité alpha où est situé le radical carboxyle). La série ω 6 est dérivée de l'acide



Les mêmes enzymes métabolisent les trois séries principales de polyacides gras non saturés (ω 9, ω 6 et ω 3) pour former trois séries homologues. Chaque molécule de l'acide, parent de chaque série, comporte 18 atomes de carbone. Dans la série ω 9, il y a une double liaison au 9° atome à partir de l'extrémité ω de la molécule (opposée à l'extrémité ω où le groupe carboxyle est attaché). Cela se traduit par la notation 18 : 1 ω 9. Dans la série ω 6, l'acide parent a deux doubles liaisons aux positions ω 6 et ω 9 (d'où la notation 18 : 2 ω 6) et dans la série ω 3, il y a des doubles liaisons aux positions ω 3, ω 6 et ω 9 (d'où 18 : 3 ω 3). Dans chaque série, des doubles liaisons successives sont insérées aux mêmes places par les trois désaturases. Les homologues diffèrent par le fait qu'ils possèdent ou non une ou deux doubles liaisons, qui peuvent se trouver aux positions ω 3 et ω 6. Ces liaisons rendent les acides gras ω 3 et ω 6 essentiels et leur absence rend les acides gras ω 9 non essentiels. Comme les chats manquent de désaturase Δ 6, ils ne peuvent pas convertir 18 : 2 ω 6 ou 18 : 3 ω 3 en leurs homologues polyacides non saturés et, par contraste à la plupart des autres mammifères, ils ne peuvent les utiliser comme AGE.

linoléique, un acide diénoïque à 18 atomes de carbone et il est donc représenté schématiquement sous la forme 18:2 ω 6. (Cela veut dire qu'il y a 18 atomes de carbone dans la chaîne, parmi lesquels il y a deux doubles liaisons. La première liaison double se trouve à 6 atomes à partir de l'extrémité ω.) L'acide arachidonique (20:4 \omega 6) est un membre de cette série ω 6. L'acide linolénique, 18:3 \omega 3, est le parent de la seconde série dans laquelle chaque homologue a une double liaison de plus que son équiva-lent ω 6. La série ω 9 est dérivée de l'acide oléique non essentiel, 18:1 ω 9, et contient une double liaison de moins que la série ω 6. L'acide de Mead, 20 : 3 ω 9, peut être considéré comme l'équivalent ω 9 de 20 : 4 ω 6 dans la série ω 6, et l'on peut voir la logique biochimique du rapport triène/tétraène. On a constaté que les mêmes enzymes contrôlent le métabolisme des trois séries, si bien que les séries homologues rivalisent entre elles. Normalement 18:2 ω 6 était converti en 20:4 w 6, obtenant mieux l'attention des enzymes que 18:1 ω 9. Lorsqu'il y avait manque d'AGE, les niveaux de 18:2 ω 6 tombaient, ainsi que les quantités de 20 : 4ω 6, mais $18 : \hat{1} \omega$ 9 commençait à être métabolisé en 20 : 3 ω 9. Cette rivalité entre acides gras essentiels et non essentiels expliquait le fait bien connu que les graisses saturées conduisent plus rapidement à une déficience que les aliments sans graisse.

En outre, avec les nouveaux instruments il était facile de mesurer le rapport triène/tétraène (maintenant redéfini comme étant le rapport $20:3 \omega 9/20:4 \omega 6$) et l'on commença donc à l'utiliser couramment pour évaluer une carence en AGE. A l'inverse des symptômes cliniques, cet indice biochi-

mique était sans ambiguïté et son adoption générale a montré que la carence en AGE était beaucoup plus répandue qu'on ne l'avait pensé précédemment. En 1961, Collins et Sinclair ont signalé le premier cas connu chez un adulte, qui était nourri par voie intraveineuse. A cette époque, on pensait que les AGE avaient si peu d'importance que l'alimentation « complète » par voie intraveineuse n'en comportait généralement pas et des études de malades alimentés ainsi dans différents pays ont révélé de nombreuses carences en AGE. Des études de bébés ont montré que la carence en AGE était associée à une absorption insuffisante de matières grasses, à la fibrose cystique, à une naissance prématurée et à une alimentation manquant de protéines énergétiques, tandis que l'on constatait une légère déficience chez certains bébés nourris au biberon alors même qu'ils paraissaient être en bonne santé.

Un important problème alimentaire

Vers le milieu des années 70, la carence en AGE, bien que loin d'atteindre les proportions d'une épidémie, avait été reconnues comme posant un important problème alimentaire. De plus, trois autres développements ont concentré l'attention sur les AGE. D'abord, les études des maladies coronariennes ont montré que les graisses saturées en étaient une des causes alors que les graisses riches en AGE semblaient jouer un rôle de protection. Ensuite vint la découverte des prostaglandines, hormones locales puissantes qui ont différents effets et sont dérivées des AGE ω 6 et ω 3. Enfin, on a découvert que de nombreuses enzymes étaient locali-

sées sur la membrane des molécules et que leur efficacité dépendait de l'état physique de cette membrane.

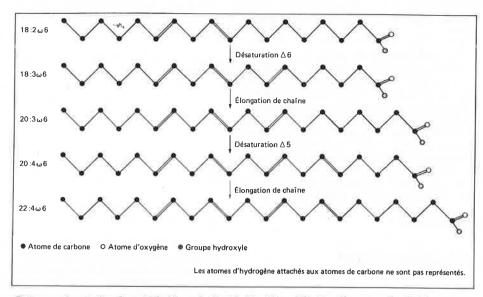
Les membranes sont faites de lipides et de protéines et la fraction lipide est généralement riche en AGE, bien qu'il soit relativement facile de manipuler la configuration acide gras et donc la chimie physique du tissu. On a maintenant découvert que des lipides étaient d'importants régulateurs de l'activité enzymatique des protéines et que leur flexibilité chimique revêtait la plus haute importance. Nous ne pouvons pas actuelement deviner l'importance que ces domaines de la recherche auront pour augmenter nos connaissances sur la nutrition, mais ils contribuent, à présent, à éveiller un intérêt accru sur les AGE.

Il y a beaucoup à apprendre, même en considérant les choses sous l'angle le plus simple. Depuis que les Burr ont établi en premier que l'acide α-linolénique (18:3 ω 3) ne guérissait qu'en partie la carence en AGE, la valeur des acides gras ω 3 a été mal définie. Le fait d'être « partiellement essentiel » n'était pas un concept satisfaisant et les acides gras ω 3 furent finalement relégués au « non essentiel », leur substitution partielle pour les acides gras ω 6 étant considérée comme fortuite. Mais les preuves se sont graduellement accumulées que, pour certaines espèces animales comme la truite et le papillon du chou, les acides gras ω 3 sont essentiels plutôt que ceux de la série ω 6.

De longues expériences dans nos laboratoires et ailleurs font penser que les singes capucins, les souris, les rats et les cochons d'Inde ont besoin d'acides gras ω 3 en plus des AGE ω 6. Il est intéressant de noter que les acides gras \omega 3 se trouvent en fortes concentrations dans la rétine et le cerveau de tous les animaux et l'on étudie actuellement le rapport qu'il peut y avoir entre une déficience de ces acides et les troubles des veux et des nerfs. Il reste à savoir si l'on prouvera qu'il y a une ou deux familles distinctes d'AGE pour l'homme. On a constaté la présence chez l'homme d'acides gras \omega 3, dans les lipides de structure du système nerveux, mais personne ne sait si leur disparition aurait un effet nocif.

Le métabolisme des AGE

On a aussi étudié le métabolisme des AGE. A la suite d'expériences effectuées sur des rats, on sait depuis longtemps que tous les membres de la série ω 6 ont une activités d'AGE. Les mesures de cette activité montrent que c'est l'acide arachidonique (20:4 ω 6) qui est le plus puissant, ce qui fait fortement penser que le besoin physiologique est pour 20: 4 ω 6. Autrement dit, il se peut que notre besoin en 18:2 \omega 6 dans les aliments ne fasse simplement que refléter notre besoin physiologique pour 20 : .4 ω 6, de sorte que si la conversion de 18:2ω6 en 20:4ω6 était inhibée, nous pourrions ne pas avoir assez d'AGE quelle que soit la quantité de 18:2ω6 absorbée.



Cette représentation du métabolisme de l'acide linoléique 18 : 2 ω 6, montre le développement de la séquence de doubles liaisons par réactions alternatives de désaturation et d'élongation de chaîne. L'élongation a lieu à l'extrémité α de la molécule. Si les doubles liaisons sont identifiées en les numérotant à partir de l'extrémité α , ou extrémité carboxyle, de la molécule comme c'est normal en biochimie, la constance de leurs positions n'est pas claire. Par exemple, quand 18:3 ω 6 est converti en 20:3 ω 6, les doubles liaisons « se déplacent » des positions 6, 9 et 12 aux positions 8, 11 et 14 si elles sont numérotées à partir de l'extrémité α ; si elles sont numérotées à partir de l'extrémité α (ou atome de carbone méthyle) on voit qu'elles restent aux positions 6, 9 et 12. Pour plus de simplicité, les molécules sont représentées en lignes. En réalité, elles sont enroulées en trois dimensions (l'acide arachidonique ressemble à la lettre W tordue).

Nous avons montré récemment que c'est ce qui se produit chez le chat domestique, qui n'a pas les désaturases, enzymes nécessaires au métabolisme des AGE. Pendant des expériences d'une durée de plus de deux ans, nous avons montré que si la nourriture que nous donnons à des chats ne contient pas de graisse animale, ceux-ci souffrent d'une carence en AGE et que ni l'acide $18:2\ \omega$ 6, ni l'acide $18:3\ \omega$ 3 ne pouvait les guérir, ce que font rapidement les polyacides animaux non saturés (riches en homologues supérieurs des séries ω 6 et ω 3). Par conséquent les acides parents linoléique et linolénique sont sans importance physiologique instrinsèque.

Simultanément des scientifiques d'Écosse ont constaté une carence des mêmes enzvmes chez le turbot, poisson carnivore, et par la suite, nous avons fait la même constatation chez le lion. Il y avait un rapport net entre l'incapacité de métaboliser les AGE et le fait de manger de la viande, ce qui n'est pas surprenant, car les produits animaux sont une source d'AGE dérivés. Plus surprenant peut-être est le fait que les trois espèces manquent de la même enzyme, la désaturase Δ 6, responsable de la première étape de la conversion. Les animaux de laboratoire habituels, comme les rats, les souris, les chiens et les cochons d'Inde, ont une désaturase Δ 6, mais son activité est faible. En fait, on a constaté que la désaturation Δ 6 est très lente, ou même inexistante chez toutes les espèces animales étudiées. La seule étude effectuée sur l'homme, sur des spécimens de foie de malades subissant des opérations, a montré un taux de désaturation Δ6 extrêmement faible. L'homme semble avoir une désaturase \(\Delta \) 6 mais, comme chez les rongeurs, elle a une activité extrêmement faible.

Le lait humain

La faible activité de cette enzyme est importante pour deux raisons. D'abord, si la demande pour des acides gras essentiels du point de vue physiologique est élevée, il est possible que la conversion directe des AGE parents ne réponde pas toujours au besoin. On a constaté qu'il en était ainsi dans le métabolisme des acides gras essentiels, la production de l'histidine et de l'arginine étant trop lente pour répondre aux demandes imposées par une croissance rapide si bien que les bébés doivent en recevoir dans leur alimentation. Nous ne savons pas encore si les bébés ont besoin d'acide arachidonique ou de tout autre dérivé AGE, mais le fait qu'il y ait des quantités importantes de ces acides gras dans le lait humain et que quelques AGE dérivés se trouvent en faible quantité chez les bébés nourris au biberons semble laisser penser qu'il en est bien ainsi. Les AGE présents dans le lait maternel sont identiques à ceux trouvés dans les cerveaux au développement rapide des bébés, c'est donc là une question qu'il convient d'étudier.

D'autre part, une désaturation Δ 6 lente se produit parce que les AGE parents sont décomposés dans le corps, pour donner de l'énergie, beaucoup plus rapidement que les AGE dérivés. Par exemple, $18:2\,\omega$ 6 est consommé à une vitesse trois fois supérieure à $20:4\,\omega$ 6, on peut donc s'attendre à ce qu'un délai dans la conversion de $18:2\,\omega$ 6 est traduise par une plus grande vitesse de décomposition et un rendement final plus faible. C'est précisément ce qu'on constate si les différents AGE sont utilisés pour guérir la carence : $18:3\,\omega$ 6, produit de la désaturation Δ 6, est une fois et demie aussi puissant

que 18:2 ω 6. Il est intéressant de noter que 20:4 ω 6 est deux fois aussi puissant que 18:3 ω 6, ce qui montre que même une fois l'obstacle de la désaturase Δ 6 franchi, le métabolisme ne s'effectue pas facilement. On a constaté que la désaturase Δ 6 était facilement altérée; une activité réduite a été signalée dans un certain nombre de troubles, notamment le diabète et l'hypothyroïdisme. Il reste à savoir s'il sera possible de tirer parti de la différence entre les AGE parents et les acides gras dérivés pour la thérapeutique

clinique, mais c'est certainement une possibilité.

Quels que soient les résultats de ces recherches, qu'il y ait un acide gras essentiel ou dix, une chose est sûre, l'attitude des nutritionnistes à leur égard va changer. Le Comité officiel du Royaume-Uni de 1969 sur les rations alimentaires recommandées ne comportait pas un seul expert en AGE. Le rapport a rejeté les AGE en huit lignes alors qu'il a consacré huit pages aux protéines.

Depuis, quatre monographies au moins ont traité des AGE et, à la fin de 1977, le premier comité expert de l'Organisation pour l'alimentation et l'agriculture et de l'Organisation Mondiale de la Santé s'était formé pour évaluer les besoins de l'homme en AGE. En 1979, qui sera le cinquantième anniversaire de la découverte des AGE, il est possible que nous ayons découvert dans quelle mesure ils sont réellement essentiels.

Au cours du dernier trimestre 1979 paraîtra...

un livre indispensable à tous les chimistes

Le compendium de la nomenclature en chimie analytique

Adaptation française du « Compendium of analytical nomenclature »

(règles définitives 1977)

publié en 1978 par la Division de chimie analytique de l'IUPAC

1 volume d'environ 200 pages édité par la S.C.F.