

Mise au point sur les acides gras *trans*

Jean-Michel Chardigny

INRA, UMR1019, CRNH, Clermont-Ferrand.

Les acides *trans* (AGT) font débat. Pourtant, alors que les effets des AGT d'origine industrielle sont bien documentés, l'impact de la consommation des AGT d'origine naturelle (produits issus de ruminants) reste peu connu.

Depuis 1990, les effets délétères des acides gras *trans* d'origine industrielle sur les marqueurs associés au risque cardiovasculaire sont bien documentés. Différentes études d'intervention reprises dans une méta-analyse récente sont concordantes⁽¹⁾. Il est clairement établi qu'outre l'augmentation du cholestérol-LDL, la consommation d'acides gras *trans* d'origine industrielle conduit également à une diminution du cholestérol-HDL. Ce dernier effet, non observé avec la consommation d'acides gras saturés, classe donc les acides gras *trans* d'origine industrielle parmi les lipides les plus délétères en terme de risque cardiovasculaire. On sait en effet qu'un taux de HDL-cholestérol abaissé est lié à un risque accru⁽²⁾.

Cependant, ces effets ne concernent que les acides gras *trans* produits par hydrogénation partielle des corps gras, un procédé industriel long-

temps utilisé dans l'industrie des margarines et aujourd'hui rencontré pour élaborer des « shortenings » destinés à l'industrie de transformation (biscuiterie, viennoiserie,...). Il faut pourtant souligner que les industriels de la biscuiterie ont fait de gros efforts pour limiter l'utilisation de telles matières premières, même si ce n'est pas le cas pour l'ensemble des produits disponibles pour le consommateur. En effet, différents types de produits contiennent – comme indiqué sur les étiquettes – des « huiles végétales partiellement hydrogénées », signature de la présence d'acides gras *trans* d'origine industrielle.

Les données scientifiques résumées ci-dessus ont conduit à faire « la chasse aux acides gras *trans* » à différents niveaux et selon différentes approches (recommandations, étiquetage, interdictions) – le

suite page 2

L'acide ruménique : un *trans* particulier

Jean-Charles Martin

INSERM U476, INRA, UMR1260, Marseille

L'acide linoléique conjugué c9,t11- ou acide ruménique est le principal CLA, un isomère *trans* de la matière grasse laitière. Le point sur les travaux qui ont spécifiquement examiné le rôle de cet acide gras dans le développement et/ou la prévention de maladies chroniques dégénératives comme le cancer, l'athérosclérose, le diabète.

Les acides linoléiques conjugués (ALC ou CLA selon l'acronyme anglophone le plus répandu) constituent une classe d'acides gras à 18 carbones et possédant deux doubles liaisons consécutives séparées par une unité méthylène (ou système conjugué). Les CLA sont présents naturellement dans l'alimentation, mais dans ce cas les apports sont dominés par l'isomère c9,t11-CLA (environ 80% des isomères totaux). Le rapport de l'AFSSA indique que la consommation moyenne en France de CLA est de 0,2g/j chez les hommes et 0,17g/ chez les femmes, soit 0,2 % de l'AET, dont les produits d'origine laitière représentent les plus forts contributeurs⁽¹⁴⁾. Cette origine particulière n'est pas surprenante car ces acides gras résul-

tent directement ou indirectement de la biohydrogénation survenant dans le rumen à partir de l'acide linoléique principalement et de l'acide α -linoléique secondairement, tous deux présents dans les végétaux ingérés par les ruminants⁽³²⁾. L'acide ruménique, isomère c9,t11-CLA, tient son nom de cette origine ruménale. Il existe maintenant un nombre plus ou moins conséquent d'études qui ont examinées le rôle spécifique de ce CLA dans de nombreux domaines de la santé : cancer, athérosclérose, diabète de type 2, immunité et inflammation, perte osseuse. De façon intéressante, certaines d'entre-elles ont utilisé des produits laitiers enrichis en acide ruménique comme forme d'apport.

suite page 3

numéro
103

SEPTEMBRE - OCTOBRE
2007

Mise au point sur les acides gras *trans*

suite

1) R.P. Mensink, P.L. Zock, A.D. Kester, et al. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*, 2003; 77, 1146-55.

2) G. Assmann, H. Schulte, A. von Eckardstein, et al. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*, 1996; 124 Suppl, S11-20.

3) S.K. Gebauer, T.L. Psota, P.M. Kris-Etherton, The Diversity of Health Effects of Individual *trans* Fatty Acid Isomers. *Lipids*, 2007.

4) S. Okie, New York to *trans* fats: you're out! *N Engl J Med*, 2007; 356, 2017-21.

5) A.M. Turpeinen, M. Mutanen, A. Aro, et al. Bioconversion of vaccenic acid to conjugated linoleic acid in humans. *Am J Clin Nutr*, 2002; 76, 504-10.

6) K. Kuhnt, J. Kraft, P. Moeckel, et al. *Trans*-11-18:1 is effectively $\Delta 9$ -desaturated compared with *trans*-12-18:1 in humans. *Br J Nutr*, 2006; 95, 752-61.

7) A.L. Lock, P. Parodi, and D.E. Bauman, The biology of *trans* fatty acids: implication for human health and for the dairy industry. *Aust J Dairy Technol*, 2005; 60, 134-142.

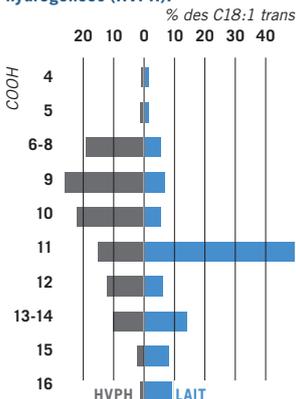
8) D.E. Bauman, A.L. Lock, B.A. Corl, et al. Milk fatty acids and human health: potential role of conjugated linoleic acid and *trans* fatty acids., in Ruminant physiology: digestion, metabolism and impact of nutrition on gene expression and stress. K. Sejrsen, T. Hvelplund, and M.O. Nielson, Editors. 2006; Wageningen Academic Publishers: Wageningen. p. 523-555.

9) P. Pietinen, A. Ascherio, P. Korhonen, et al. Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Epidemiol*, 1997; 145, 876-87.

10) D. Mozaffarian, M.B. Katan, A. Ascherio, et al. *Trans* fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2006; 354, 1601-13.

11) G.W. Meijer, A. van Tol, T.J. van Berkel, et al. Effect of dietary elaidic versus vaccenic acid on blood and liver lipids in the hamster. *Atherosclerosis*, 2001; 157, 31-40.

Figure : Répartition de la position de la double liaison de configuration *trans* sur la chaîne carbonée des acides gras C18:1 dans le lait et les huiles végétales partiellement hydrogénées (HVPH).



lecteur pourra se reporter à une revue récente pour une vue exhaustive⁽³⁾ -. Brièvement, on peut souligner que les recommandations de baisse de consommation des acides gras *trans* ont été initiées en 2002 (Institute of Medicine). Au plan quantitatif, la plupart des recommandations suggèrent moins de 2 voire moins de 1% de l'apport énergétique total. Le Danemark a cependant adopté une position plus drastique, avec l'interdiction, en 2003, de teneurs en AGT supérieures à 2% dans les matières grasses végétales hydrogénées, sans que les AGT d'origine naturelle ne soient concernés. Cette disposition a conduit à une diminution significative des AGT d'origine industrielle dans l'assiette du consommateur danois. En France, le rapport de l'AFSSA a suggéré de limiter les apports en AGT à hauteur de 2% de l'apport énergétique total sans diminuer la consommation de lait et de produits dérivés.

Aux Etats-Unis, le « New York City Board of health » vient de prendre également une mesure drastique. Il s'agit d'interdire (au 1^{er} juillet 2007) des teneurs en acides gras *trans* d'origine industrielle supérieures à 0,5g par portion dans les 22000 restaurants de la ville⁽⁴⁾. Cette mesure a également été étendue à d'autres collectivités (<http://www.bantransfats.com/>).

Trans d'origine industrielle et trans d'origine naturelle

Dans l'alimentation, les acides gras *trans* sont apportés par deux grands vecteurs, les matières grasses partiellement hydrogénées et les produits issus de ruminants. En effet, la transformation par le rumen des acides gras polyinsaturés présents dans les rations des ruminants conduit à la production d'acides gras *trans*, dont le représentant majoritaire est l'acide vaccénique ou 18 :1 11*trans*. Les teneurs en acides gras *trans* dans la matière grasse laitière sont également variables en fonction de plusieurs paramètres dont l'alimentation du bétail, dans une fourchette allant de moins de 1% à moins de 10 % des acides gras totaux.

Les teneurs en acides gras *trans* dans certaines margarines (dures) et certains « shortenings » sont bien plus élevées.

De plus, ces matières premières se différencient des sources naturelles par leur richesse relative en deux isomères *trans* du 18 :1 : l'acide élaïdique (18 :1 9*trans*) et le 18 :1 10*trans*.

Derrière cette définition commune des « acides gras *trans* » issus de deux sources et différents en terme de répartition isomérique (Figure), se pose la question de leurs effets respectifs. Or, si les effets délétères des acides gras *trans* d'origine industrielle sont bien documentés et ne font l'objet d'aucune controverse, on ne sait aujourd'hui que

peu de chose sur les effets des acides gras *trans* d'origine naturelle.

On dispose cependant d'un certain nombre de données épidémiologiques. Dans l'étude des infirmières américaines publiée en 1993, on observe que si les acides gras *trans* pris dans leur ensemble sont bel et bien associés au risque cardiovasculaire (RR=1,67 pour le quintile associé à la consommation d'acides gras *trans* la plus élevée), il n'en n'est pas de même lorsqu'on considère séparément les deux sources. En effet, les RR sont respectivement de 1,78 (P=0,009) pour les acides gras *trans* d'origine végétale (i.e. graisses partiellement hydrogénées) et de 0,59 (P=0,230) pour les acides gras *trans* d'origine animale (ruminants).

De même, si l'étude ATBC⁽⁹⁾ montre clairement l'association entre risque cardiovasculaire et acides gras *trans* totaux d'une part, et avec l'acide élaïdique d'autre part, aucune association (P=0,857) n'est mise en évidence avec les acides gras *trans* d'origine animale.

Récemment, Lock *et al.* ont synthétisé les données épidémiologiques⁽⁷⁾. Il en ressort que lorsqu'on isole les études qui permettent de considérer spécifiquement les acides gras *trans* d'origine animale, ceux-ci ne sont pas associés positivement au risque cardiovasculaire. De même, Mozaffarian *et al.*⁽¹⁰⁾ rapportent l'absence d'association entre risque cardiovasculaire et consommation d'acides gras *trans* issus de ruminants, alors que l'association positive est clairement montrée avec les acides gras *trans* d'origine industrielle (RR= 1,29 en poolant 4 études prospectives et 3 études rétrospectives).

Qu'en est-il des études d'intervention ?

Malheureusement, cette question n'a pas été traitée de manière exhaustive dans les décennies passées. Une étude chez l'animal⁽¹¹⁾ n'a pas mis en évidence de différence entre acide élaïdique et acide vaccénique chez le Hamster. Pourtant, on sait depuis longtemps qu'une différence en terme de métabolisme existe, puisque l'acide vaccénique est $\Delta 9$ désaturé en acide ruménique, un isomère conjugué de l'acide linoléique (CLA), ce qui n'est pas le cas de l'acide élaïdique. En effet, les différentes données publiées^(5,6) suggèrent qu'environ 20% de l'acide vaccénique est bioconverti par $\Delta 9$ désaturation en acide ruménique (18 :2 9*cis*,11*trans*), un isomère de CLA potentiellement bénéfique (voir^(7,8) pour revue). Ses aspects métaboliques sont détaillés dans une revue récente⁽¹²⁾. Dans ce contexte et dans le cadre d'un large partenariat, nous avons mis en place une première étude d'intervention (Etude Transfact) afin de comparer, chez l'Homme, l'impact de l'apport d'acides

gras *trans* des deux origines, à un niveau suffisant (> 3% de l'apport énergétique total) pour appréhender les effets respectifs sur des facteurs de risque cardiovasculaires⁽¹³⁾. Quarante sujets ont reçu pendant deux périodes de 3 semaines et selon un protocole en « cross over randomisé » environ 5% de leur apport énergétique total sous la forme d'acides gras *trans* de l'une ou l'autre origine. Comparativement aux AGT d'origine industrielle, les acides gras *trans* d'origine naturelle augmentent le HDL cholestérol chez les femmes. Aucune différence n'a été mise en évidence chez les hommes. Cet effet sur le HDL cholestérol est principalement dû à une modification des HDL de grande taille. Cette étude montre donc, pour la première fois dans le cadre d'une intervention nutritionnelle, que les deux sources d'acides gras *trans* n'ont pas le même impact sur le risque cardiovasculaire dans une population saine⁽¹⁴⁾.

Au delà de cette approche, un projet soutenu par l'ANR dans le cadre du PNRA (« Transqual ») vise à étudier « Les acides gras *trans* d'origine naturelle dans la chaîne alimentaire laitière. Comparaison avec leurs homologues d'origine technologique ». Ce projet associe 12 partenaires des secteurs public et privé. Les objectifs sont de comparer la bioconversion, le métabolisme et les impacts physiologique et nutritionnel des acides gras *trans* des deux origines, matière grasse hydrogénée et matière grasse laitière, avec une attention particulière sur les conséquences sur la santé humaine (risque

cardiovasculaire, sensibilité à l'insuline). De plus, des études nutritionnelles seront menées pour optimiser la production d'AGT chez le ruminant, ou pour adapter le profil en AGT de la matière grasse laitière en amont. Les premiers résultats sont en cours de publication et seront prochainement disponibles sur le site www.transqualanr.org.

Quel avenir pour les acides gras *trans* d'origine animale ?

De nombreux travaux rapportent une plasticité importante des profils en acides gras des produits de ruminants, en particulier au niveau de la matière grasse laitière, principal vecteur d'acides gras *trans* d'origine naturelle. Ainsi, les rations qui contribuent à diminuer les teneurs en acides gras saturés, conduisent à une augmentation des teneurs en acides gras insaturés, parmi lesquels figurent les acides gras *trans*, et les acides vaccénique et ruménique en particulier. Si les résultats conjoints des programmes « Transqual » et « Agilait* » valorisent ces stratégies, les acides gras *trans* d'origine animale ont sans doute de beaux jours devant eux.

Jean-Michel Chardigny

* « Agilait » est un programme de recherche soutenu par l'ANR dans le cadre du PNRA, dont les objectifs sont de déterminer les possibilités de la production d'un lait enrichi simultanément en acides gras insaturés et en antioxydants naturels par une alimentation adaptée des vaches et d'appréhender les conséquences physiques, chimiques, sensorielles et biologiques de sa mise en oeuvre.

12) J.M. Chardigny, P. Clouet, N. Combe, et al. Metabolism of *trans* and conjugated fatty acids. *Eur J Lipid Sci Technol*, 2007; 109, 930-934.

13) J.M. Chardigny, C. Malpuech-Brugere, F. Dionisi, D.E. Bauman, B. German, et al. Rationale and design of the TRANSFACT project phase I: a study to assess the effect of the two different dietary sources of *trans* fatty acids on cardiovascular risk factors in humans. *Contemp Clin Trials*, 2006; 27, 364-73.

13) J.M. Chardigny, F. Destaillets, C. Malpuech-Brugere, J. Moulin, D.E. et al. Do industrially produced and natural *trans* fatty acid sources have the same impact on cardiovascular diseases risk factors in healthy subjects? Results of the transfact study. *Am J Clin Nutr*, In press.

14) AFSSA. (2005) Risques et bénéfices pour la santé des acides gras *trans* apportés par les aliments. *Recommandations, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments*.

15) A. Aro, S. Mannisto, I. Salminen, et al. Inverse association between dietary and serum conjugated linoleic acid and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Nutr Cancer* 2000; 38, 151-7.

16) V. Chajes, F. Lavillonniere, P. Ferrari, et al. Conjugated Linoleic Acid Content in Breast Adipose Tissue Is Not Associated with the Relative Risk of Breast Cancer in a Population of French Patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11, 672-673.

17) B.Q. Chen, Y.B. Xue, J.R. Liu, et al. Inhibition of conjugated linoleic acid on mouse forestomach neoplasia induced by benzo (a) pyrene and chemopreventive mechanisms. *World J Gastroenterol* 2003; 9, 44-9.

18) H. Chujo, M. Yamasaki, S. Nou, et al. Effect of conjugated linoleic acid isomers on growth factor-induced proliferation of human breast cancer cells. *Cancer Lett* 2003; 202, 81-7.

19) E.J. Henriksen, M.K. Teachey, Z.C. Taylor, et al. Isomer-specific actions of conjugated linoleic acid on muscle glucose transport in the obese Zucker rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285, E98-E105.

20) C. Ip, S. Banni, E. Angioni, G. Carta, et al. Conjugated linoleic acid-enriched butter fat alters mammary gland morphogenesis and reduces cancer risk in rats. *J Nutr* 1999; 129, 2135-2142.

21) C. Jewell, S. Cusack, and K.D. Cashman, The effect of conjugated linoleic acid on transepithelial calcium transport and mediators of paracellular permeability in human intestinal-like Caco-2 cells. *Pros Leuk Ess Fatty Acids* 2005; 72, 163-171.

22) D. Lairon, and J.C. Martin, (2007) Modulations nutritionnelles du métabolisme du cholestérol et des lipoprotéines. In *Aliments fonctionnels 2^{ème} édition*, Vol. 2, (eds. M. Roberfroid, V. Coxam and N. Delzenne), 2007; Lavoisier.

23) S. C. Larsson, L. Bergkvist and A. Wolk, High-fat dairy food and conjugated linoleic acid intakes in relation to colorectal cancer incidence in the Swedish Mammography Cohort. *Am J Clin Nutr* 2005; 82, 894-900.

24) F. Lavillonniere, V. Chajes, J.C. Martin, et al. Dietary purified cis-9,trans-11 conjugated linoleic acid isomer has anticarcinogenic properties in chemically induced mammary tumors in rats. *Nutr Cancer* 2003; 45, 190-4.

suite

L'acide ruménique : un *trans* particulier

Acide ruménique et cancer

L'acide ruménique administré sous forme purifiée⁽¹⁸⁾ ou de globules gras⁽¹⁹⁾ exerce des effets cytotoxiques et anti-prolifératif, respectivement, sur la lignée de cellules de cancer du sein MCF-7. Ces résultats ont pu être étendus *in vivo* sur des modèles de cancer mammaire chimio-induit chez le rat, avec l'acide ruménique administré pur⁽²⁴⁾ ou sous une forme d'un beurre enrichi par des moyens zootechniques⁽²⁰⁾. L'acide ruménique administré sous forme pure exerce également un effet anticarcinogène sur d'autres types de cancer : prostate et colorectal (*in vitro*)⁽³⁰⁾, estomac (modèle murin)⁽¹⁷⁾. Une part de cet effet semble s'exercer par une inhibition de l'angiogénèse tumorale⁽²⁶⁾. Chez l'humain, trois études cas-témoins (n = 297 à 3162) et une étude prospective (n = 60705 avec suivi de 14 années) ont examiné l'effet des apports naturels en acide ruménique sur la survenue

du cancer du sein ou du cancer colorectal^(15,16,23,27,37). Une étude conclut à une aggravation de l'incidence du cancer du sein⁽³⁷⁾, une autre à une diminution⁽¹⁵⁾, et l'étude prospective à une diminution de l'incidence du cancer colorectal avec des apports naturellement élevés en acide ruménique (3^{ème} tertile)⁽²³⁾. En conclusion, les quelques études utilisant le seul acide ruménique montrent des effets anticarcinogènes sur des modèles expérimentaux (cellules, rats, souris). Les études humaines d'observation ne permettent pas de conclure.

Acide ruménique et athérosclérose

Parmi la dizaine d'études ayant mesuré l'athérogénèse précoce sur des modèles de rongeurs appropriés (souris, hamster, lapin), seules deux ne montrent

25) A.L. Lock, C.A.M. Home, D.E. Bauman, et al. Butter Naturally Enriched in Conjugated Linoleic Acid and Vaccenic Acid Alters Tissue Fatty Acids and Improves the Plasma Lipoprotein Profile in Cholesterol-Fed Hamsters. *J Nutr* 2005; 135, 1934-1939.

26) P.A. Masso-Welch, D.Zangani, C. Ip, et al. Isomers of Conjugated Linoleic Acid Differ in Their Effects on Angiogenesis and Survival of Mouse Mammary Adipose Vasculature. *J Nutr* 2004; 134, 299-307.

27) S.E. McCann, C. Ip, M.M. Ip, et al. Dietary intake of conjugated linoleic acids and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer, Western New York Exposures and Breast Cancer Study (WEB Study). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13, 1480-4.

28) F. Moloney, S. Toomey, E.Noone, et al. Antidiabetic effects of cis-9, trans-11-conjugated linoleic acid may be mediated via anti-inflammatory effects in white adipose tissue. *Diabetes* 2007; 56, 574-82.

29) M. O'Shea, C. Stanton, and R. Devery, Antioxidant enzyme defence responses of human MCF-7 and SW480 cancer cells to conjugated linoleic acid. *Anticancer Res* 1999; 19, 1953-9.

30) J. D. Palombo, A. Gangulya, B.R. Bistriana, et al. The antiproliferative effects of biologically active isomers of conjugated linoleic acid on human colorectal and prostatic cancer cells. *Cancer Lett* 2002; 177, 163-172.

31) I. Platt, L.G. Rao, and A. El-Sohery, Isomer-specific effects of conjugated linoleic acid on mineralized bone nodule formation from human osteoblast-like cells. *Exp Biol Med* 2007; 232, 246-52.

32) A. Roy, A. Ferlay, K.J. Shingfield, et al. Examination of the persistency of milk fatty acid composition responses to plant oils in cows given different basal diets, with particular emphasis on trans-C18:1 fatty acids and isomers of conjugated linoleic acid. *Animal Science* 2006; 82, 1-15.

33) J.W. Ryder, C.P. Portocarrero, X.M. Song, et al. Isomer-specific antidiabetic properties of conjugated linoleic acid. Improved glucose tolerance, skeletal muscle insulin action, and UCP-2 gene expression. *Diabetes* 2001; 50, 1149-57.

34) A.M. Turpeinen, E. von Willebrand, J. Salminen, et al. Effects of cis-9,trans-11 CLA in Rats at Intake Levels Reported for Breast-fed Infants. *Lipids* 2006; 41, 669-677.

35) K. Valeille, J. Ferezou, G. Amster, et al. A cis9,trans11-conjugated linoleic acid rich-oil reduces the outcome of atherogenic process in hyperlipidemic hamster. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289, H652-H659.

36) K. Valeille, J. Ferezou, M. Parquet, et al. The Natural Concentration of the Conjugated Linoleic Acid, cis-9,trans-11, in Milk Fat Has Antiatherogenic Effects in Hyperlipidemic Hamsters. *J. Nutr.* 2006; 136, 1305-1310.

37) L.E. Voorrips, H.A. Brants, A.F. Kardinaal, et al. Intake of conjugated linoleic acid, fat, and other fatty acids in relation to postmenopausal breast cancer: the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Am J Clin Nutr* 2002; 76, 873-82.

aucun effet de l'acide ruménique (citées dans (22)). Les 8 autres montrent une diminution voire une régression de l'athérogénèse installée (dose de 0,5% à 1% en poids de régime). Il est frappant de constater dans ces études qu'il n'existe pas de lien systématique entre le statut athérogène et le profil lipidique sanguin (triglycérides, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, non HDL-cholestérol/HDL-cholestérol). En revanche, certaines de ces études et d'autres travaux complémentaires plus spécifiques tendent à montrer une amélioration du statut inflammatoire local (vaisseaux) ou systémique (inflammation à bas bruit), qui contribue de façon essentielle au développement de la pathologie (citées dans (22)). Là encore, les quelques études qui ont utilisé une matrice laitière riche en acide ruménique confirme l'activité biologique de cet acide gras sous cette forme d'apport (26,35,36).

Chez l'homme, six études cliniques ont mesuré l'effet d'apports en acide ruménique sur le risque d'athérosclérose, en utilisant pour cela les marqueurs cliniques lipidiques principalement (citées dans (22)). Comme chez l'animal, l'examen de ce type de marqueur du risque athérogène ne permet pas de conclure à un effet de l'acide ruménique, qu'il soit apporté sous forme de complément ou de matrice laitière. Dans trois études, les auteurs ont toutefois utilisé d'autres marqueurs, comme les isoprostanes urinaires, ou un test de tolérance au glucose (citées dans (22)). Là encore, aucun consensus ne se dégage de ces travaux. Contrairement aux études animales, l'une des difficultés majeures à surmonter dans les études cliniques concerne la durée des interventions. Celles-ci sont généralement courtes (quelques semaines), alors que la pathologie s'installe sur des déséquilibres métaboliques subtils qui perdurent pendant des décennies. Il semble peu contestable que la seule mesure des marqueurs lipidiques sanguins est insuffisante, voire inadéquate. L'idéal serait de valider des marqueurs précoces plus sensibles capables de prédire l'évolution de la pathologie sur le très long terme. Des approches globales de transcriptomique, protéomique ou métabolomique utilisant un grand nombre de marqueurs pourrait mieux refléter l'origine multifactorielle de l'athérosclérose, et ainsi s'avérer plus sensibles que l'utilisation d'un nombre restreint de biomarqueurs cliniques. Des travaux sont en cours pour valider cette approche sur des modèles animaux appropriés.

Acide ruménique et autres aspects santé

Un nombre limité de travaux ont exploré le potentiel de l'acide ruménique :

- **Perte osseuse** : des travaux *in vitro* indiquent que l'acide ruménique est capable d'accroître l'absorption intestinale du calcium (21) et la minéralisation des nodules osseux (31).

- **Modulation du système immunitaire** : quelques travaux montrent un effet favorable sur l'activation de certains lymphocytes, qu'ils s'agissent de travaux *in vitro*, ou *in vivo* chez le rongeur ou chez l'homme (citées dans (22)).

- **Effet anti-diabétique** : trois études chez le rat obèse n'indiquent aucun effet sur les paramètres de tolérance au glucose (19,33,34). A l'inverse, ces mêmes paramètres étaient améliorés, tant sur des cultures d'adipocytes murins que sur un modèle *in vivo* de souris obèse (28).

Conclusion

De nombreuses études consensuelles sur des modèles cellulaires et animaux indiquent un effet bénéfique de l'acide ruménique pour ralentir la progression de l'athérogénèse. L'un des mécanismes d'action important paraît être la modulation des phénomènes inflammatoires locaux, plus qu'un effet sur la modulation des lipides circulants. Cette absence d'un effet net sur ce paramètre est également retrouvé chez l'homme. En absence d'autres marqueurs pertinents, cela rend difficile l'évaluation des effets de l'acide ruménique vis à vis du risque cardio-vasculaire dans les essais cliniques. D'une façon générale, le nombre d'études ayant examiné spécifiquement le retentissement de l'acide ruménique pour améliorer d'autres maladies chroniques dégénératives reste encore insuffisant pour pouvoir dégager un consensus. Les modèles expérimentaux semblent toutefois indiquer que l'acide ruménique possède une activité anti-carcinogène. L'absence d'un effet net dans ce domaine dans les études d'observations humaines pourrait être liée à des niveaux de consommation insuffisants. Les résultats obtenus dans le cadre des effets anti-diabétiques, de perte osseuse ou de modulation du système immunitaire sont encourageants mais nécessitent d'être confirmés.

Finalement, l'acide ruménique, même lorsqu'il est présent dans la matrice laitière, est un acide gras biologiquement actif. Trop peu d'études ont jusqu'à présent évalué ses effets potentiellement bénéfiques chez l'homme. L'une des clés est de trouver de meilleurs indicateurs d'effets à long-terme dans des protocoles cliniques d'intervention de court-terme. L'absence d'effet sur les marqueurs lipidiques sanguins dans le cadre du développement de l'athérogénèse en est une illustration. Ceci est nécessaire pour mieux appréhender les effets biologiques de l'acide ruménique dans le cadre des maladies chroniques dégénératives se développant sur des décennies. L'apport des nouvelles technologies pourrait être utile pour évaluer à la fois l'efficacité et l'innocuité des apports en acide ruménique, pouvant influencer sur les équilibres métaboliques de façon subtile et chronique.

Jean-Charles Martin

De Lau LM, Refsum H, Smith AD, et al.

Plasma folate concentration and cognitive performance: Rotterdam Scan Study
Am J Clin Nutr 2007 ; 86(3) : 728-34.

de Bree A, van Mierlo LA, Draijer R, et al.

Folic acid improves vascular reactivity in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials
Am J Clin Nutr 2007 ; 86(3) : 610-7.

Ericson U, Sonestedt E, Gullberg B, et al.

High folate intake is associated with lower breast cancer incidence in postmenopausal women in the Malmö Diet and Cancer cohort
Am J Clin Nutr 2007 ; 86(2) : 434-43.

Ulrich CM.

Folate and cancer prevention: a closer look at a complex picture (Editorial)
Am J Clin Nutr 2007 ; 86(2) : 271-3.

Ulrich CM, Potter JD.

Folate and cancer--timing is everything
JAMA 2007 ; 297(21) : 2408-9.

Cole BF, Baron JA, Sandler RS, et al.

Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial
JAMA 2007 ; 297(21) : 2351-9.

Yang QH, Carter HK, Mulinare J, et al.

Race-ethnicity differences in folic acid intake in women of childbearing age in the United States after folic acid fortification: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2002
Am J Clin Nutr 2007 ; 85(5) : 1409-16.

Krauss-Etschmann S, Shadid R, Campoy C, et al.

Effects of fish-oil and folate supplementation of pregnant women on maternal and fetal plasma concentrations of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid: a European randomized multicenter trial
Am J Clin Nutr 2007 ; 85(5) : 1392-400.

McMahon JA, Skeaff CM, Williams SM, et al.

Lowering homocysteine with B vitamins has no effect on blood pressure in older adults
J Nutr 2007 ; 137(5) : 1183-7.

Antony AC.

In utero physiology: role of folic acid in nutrient delivery and fetal development
Am J Clin Nutr 2007 ; 85(2) : 598S-603S.

Winkels RM, Brouwer IA, Siebelink E, et al.

Bioavailability of food folates is 80% of that of folic acid
Am J Clin Nutr 2007 ; 85(2) : 465-73.

Pitkin RM.

Folate and neural tube defects
Am J Clin Nutr 2007 ; 85(1) : 285S-8S.

Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, et al.

Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification
Am J Clin Nutr 2007 ; 85(1) : 193-200.

Smith AD.

Folic acid fortification: the good, the bad, and the puzzle of vitamin B-12 (Editorial)
Am J Clin Nutr 2007 ; 85(1) : 3-5.

Carrero JJ, Fonolla J, Marti JL, et al.

Intake of fish oil, oleic acid, folic acid, and vitamins B-6 and E for 1 year decreases plasma C-reactive protein and reduces coronary heart disease risk factors in male patients in a cardiac rehabilitation program
J Nutr 2007 ; 137(2) : 384-90.

Segura R, Javierre C, Lizarraga MA, et al.

Other relevant components of nuts: phytosterols, folate and minerals
Br J Nutr 2006 ; 96(Suppl 2) : S36-44.

Feng L, Ng TP, Chuah L, et al.

Homocysteine, folate, and vitamin B-12 and cognitive performance in older Chinese adults: findings from the Singapore Longitudinal Ageing Study
Am J Clin Nutr 2006 ; 84(6) : 1506-12.

Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, et al.

Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials
JAMA 2006 ; 296(22) : 2720-6.

Nilsen RM, Vollset SE, Gjessing HK, et al.

Patterns and predictors of folic acid supplement use among pregnant women: the Norwegian Mother and Child Cohort Study
Am J Clin Nutr 2006 ; 84(5) : 1134-41.

Ganji V, Kafai MR.

Population reference values for plasma total homocysteine concentrations in US adults after the fortification of cereals with folic acid
Am J Clin Nutr 2006 ; 84(5) : 989-94.

Kim YI.

Does a high folate intake increase the risk of breast cancer ?
Nutr Rev 2006 ; 64(10) : 468-75.

Sherwood KL, Houghton LA, Tarasuk V, et al.

One-third of pregnant and lactating women may not be meeting their folate requirements from diet alone based on mandated levels of folic acid fortification
J Nutr 2006 ; 136(11) : 2820-6.

Derbyshire E, Davies J, Costarelli V, et al.

Prepregnancy body mass index and dietary intake in the first trimester of pregnancy
J Hum Nutr Diet 2006 ; 19(4) : 267-73.

Drogan D, Klipstein-Grobush K, Dierkes J, et al.

Dietary intake of folate equivalents and risk of myocardial infarction in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study
Public Health Nutr 2006 ; 9(4) : 465-71.

Stevens VL, Rodriguez C, Pavluck AL, et al.

Folate nutrition and prostate cancer incidence in a large cohort of US men
Am J Epidemiol 2006 ; 163(11) : 989-96.

Benito P, Caballero J, Moreno J, et al.

Effects of milk enriched with omega-3 fatty acid, oleic acid and folic acid in patients with metabolic syndrome
Clin Nutr 2006 ; 25(4) : 581-7.

Ramlau-Hansen CH, Moller UK, Henriksen TB, et al.

Folate and vitamin B12 in relation to lactation: a 9-month postpartum follow-up study
Eur J Clin Nutr 2006 ; 60(1) : 120-8.

Tamura T, Picciano MF.

Folate and human reproduction
Am J Clin Nutr 2006 ; 83(5) : 993-1016.

Stolzenberg-Solomon RZ, Chang CC, Leitzmann MF, et al.

Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the prostate, Lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial
Am J Clin Nutr 2006 ; 83(4) : 895-904.

Gabriel HE, Crott JW, Ghandour H, et al.

Chronic cigarette smoking is associated with diminished folate status, altered folate form distribution, and increased genetic damage in the buccal mucosa of healthy adults
Am J Clin Nutr 2006 ; 83(4) : 835-41.

Stanner SI, Buttriss JL.

Time to reconsider a folic acid fortification policy in the UK (Editorial)
Nutr Bull 2006 ; 31(1) : 1-2.

Ganji V, Kafai MR.

Trends in serum folate, RBC folate, and circulating total homocysteine concentrations in the United States : analysis of data from National Health and Nutrition Examination Surveys, 1988-1994, 1999-2000, and 2001-2002
J Nutr 2006 ; 136(1) : 153-8.

Zhang SM, Moore SC, Lin J, et al.

Folate, vitamin B6, multivitamin supplements, and colorectal cancer risk in women
Am J Epidemiol 2006 ; 163(2) : 108-15.

Jang H, Mason JB, Choi SW.

Genetic and epigenetic interactions between folate and aging in carcinogenesis
J Nutr 2005 ; 135(12 Suppl) : 2967S-71S.

Powers HJ.

Interaction among folate, riboflavin, genotype, and cancer, with reference to colorectal and cervical cancer
J Nutr 2005 ; 135(12 Suppl) : 2960S-6S.

Ramos MI, Allen LH, Mungas DM, et al.

Low folate status is associated with impaired cognitive function and dementia in the Sacramento Area Latino Study on Aging
Am J Clin Nutr 2005 ; 82(6) : 1346-52.

Ulrich CM.

Nutrigenetics in cancer research - folate metabolism and colorectal cancer
J Nutr 2005 ; 135(11) : 2698-702.

Tarr R, Pufulete M.

Folate and colorectal cancer - a review of the current evidence
Nutr Bull 2005 ; 30(4) : 356-63.

American Dietetic Association.

Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Dietary Fatty Acids

J Am Diet Assoc 2007 ; 107(9) : 1599-1611.

Brighenti F, Benini L, Del Rio D, et al.

Colonic fermentation of indigestible carbohydrates contributes to the second-meal effect

Am J Clin Nutr 2007 ; 86(3) : 817-22.

Chan YM, Demonty I, Pelled D, et al.

Olive oil containing olive oil fatty acid esters of plant sterols and dietary diacylglycerol reduces low-density lipoprotein cholesterol and decreases the tendency for peroxidation in hypercholesterolaemic subjects

Br J Nutr 2007 ; 98(3) : 563-70.

Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie.

Préparations pour nourrissons et préparations de suite : pour une commercialisation et une communication basées sur les preuves

Arch Pediatr 2007 ; 14(4) : 319-21.

Davis CD, Hartmuller V, Freedman DM, et al.

Vitamin D and cancer current dilemmas and future needs

Nutr Rev 2007 ; 65(8Pt2) : S71-4.

Drewnowski A.

What's next for nutrition labeling and health claims ? An update on nutrient profiling in the European Union and the United States

Nutr Today 2007 ; 42(5) : 206-14.

Elwood PC, Pickering JE, Fehily AM.

Milk and dairy consumption, diabetes and the metabolic syndrome: the Caerphilly prospective study

J Epidemiol Community Health 2007 ; 61(8) : 695-8.

Hamilton-Reeves JM, Rebello SA, Thomas W, et al.

Soy protein isolate increases urinary estrogens and the ratio of 2:16alpha-hydroxyestrone in men at high risk of prostate cancer

J Nutr 2007 ; 137(10) : 2258-63.

Haug A, Hostmark AT, Harstad OM.

Bovine milk in human nutrition - a review

Lipids Health Dis 2007 ; (6) : 25.

Huybrechts I, De Henauw S. Br

Energy and nutrient intakes by pre-school children in Flanders-Belgium

J Nutr 2007 ; 98(3) : 600-10.

Jia X, Aucott LS, McNeill G. Br

Nutritional status and subsequent all-cause mortality in men and women aged 75 years or over living in the community

J Nutr 2007 ; 98(3) : 593-9.

Key TJ, Appleby PN, Allen NE, et al.

Plasma carotenoids, retinol, and tocopherols and the risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study

Am J Clin Nutr 2007 ; 86(3) : 672-81.

Larson NI, Neumark-Sztainer D, Hannan PJ, et al.

Family Meals during Adolescence Are Associated with Higher Diet Quality and Healthful Meal Patterns during Young Adulthood

J Am Diet Assoc 2007 ; 107(9) : 1502-10.

Leathwood PD, Richardson DP, Sträter P, et al.

Consumer understanding of nutrition and health claims: sources of evidence

Br J Nutr 2007 ; 98(3) : 474-84.

Lin PH, Appel LJ, Funk K, et al.

The PREMIER Intervention Helps Participants Follow the Dietary Approaches to Stop Hypertension Dietary Pattern and the Current Dietary Reference Intakes Recommendations

J Am Diet Assoc 2007 ; 107(9) : 1541-51.

Little TJ, Horowitz M, Feinle-Bisset C.

Modulation by high-fat diets of gastrointestinal function and hormones associated with the regulation of energy intake: implications for the pathophysiology of obesity

Am J Clin Nutr 2007 ; 86(3) : 531-41.

Looker AC.

Do body fat and exercise modulate vitamin D status?

Nutr Rev 2007 ; 65(8Pt2) : S124-6.

Maillot M, Darmon N, Vieux F, et al.

Low energy density and high nutritional quality are each associated with higher diet costs in French adults

Am J Clin Nutr 2007 ; 86(3) : 690-6.

Mangravite LM, Dawson K, Davis RR, et al.

Fatty acid desaturase regulation in adipose tissue by dietary composition is independent of weight loss and is correlated with the plasma triacylglycerol response

Am J Clin Nutr 2007 ; 86(3) : 759-67.

Manios Y, Moschonis G, Trovas G, et al.

Changes in biochemical indexes of bone metabolism and bone mineral density after a 12-mo dietary intervention program: the Postmenopausal Health Study

Am J Clin Nutr 2007 ; 86(3) : 781-9.

Mordan-McCombs S, Valrance M, Zinser G, et al.

Calcium, vitamin D and the vitamin D receptor: impact on prostate and breast cancer in preclinical models

Nutr Rev 2007 ; 65(8Pt2) : S131-3.

Neggens YH, Nansel TR, Andrews WW, et al.

Dietary Intake of Selected Nutrients Affects Bacterial Vaginosis in Women

J Nutr 2007 ; 137(9) : 2128-33.

Ravnskov U.

Reply to «Cholesterol lowering and mortality: A sea of contradictions»

Nutr Metab Cardiovasc Dis 2007 ; 17(7) : e25-7.

Raynaud A, Revel-Delhom C, Alexandre D, et al.

Stratégies de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique de la personne âgée

Nutr Clin Metabol 2007 ; 21(3) : 120-133.

Rona RJ, Keil T, Summers C, et al.

The prevalence of food allergy: a meta-analysis

J Allergy Clin Immunol 2007 ; 120(3) : 638-46.

Rudolph TK, Ruempler K, Schwedhelm E, et al.

Acute effects of various fast-food meals on vascular function and cardiovascular disease risk markers: the Hamburg Burger Trial

Am J Clin Nutr 2007 ; 86(2) : 334-40.

Vicente-Rodriguez G, Libersa C, Mesana MI, et al.

Healthy lifestyle by nutrition in adolescence (HELENA). A new EU funded project

Therapie 2007 ; 62(3) : 259-70.

Zeisel SH.

Nutrigenomics and metabolomics will change clinical nutrition and public health practice: insights from studies on dietary requirements for choline

Am J Clin Nutr 2007 ; 86(3) : 542-8.

CANCER
deux nouveaux rapports

Attributable causes of cancer in France in the year 2000.

WHO / IARC 2007
www.iarc.fr

(Une version française abrégée est disponible sur le site)

Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective.

WCRF / AICR 2007
www.dietandcancerreport.org

(Un résumé en français est disponible sur www.fmrc.fr)