

La biodisponibilité des acides gras : est-ce important ?

M. Armand*

Quotidiennement, notre alimentation nous apporte différents lipides et nutriments liposolubles, soit 60 à 150 g de triglycérides, 2 à 10 g de phospholipides (majoritairement des lécithines), 0,2 à 0,8 g de cholestérol libre ou estérifié et des vita-

mines liposolubles A, D, E (respectivement 1, 0,01 et 15 mg) (1). Les acides gras sont majoritairement apportés par les triglycérides puis, en plus faible proportion, par les phospholipides, les esters de cholestérol et de vitamines liposolubles. Les principaux acides gras apportés par notre alimentation sont en majorité des acides gras saturés (acides palmitique, stéarique), des acides gras mono-insaturés (acide oléique) et des acides gras polyinsaturés (acides linoléique et α -linolé-

nique, et EPA (acide éicosapentaénoïque) et DHA (acide docosahexaénoïque) pour les amateurs de poisson) ; les acides linoléique ($\omega 6$) et α -linoléique ($\omega 3$) sont des acides gras essentiels, car notre organisme ne dispose pas des désaturases adéquates pour les fabriquer. Leur besoin chez l'homme a été estimé entre 5 et 6 % et entre 0,5 et 1 % du contenu énergétique de la ration, soit respectivement de 14 à 17 g/j et de 1,4 à 2,7 g/j chez l'adulte.

Les acides gras jouent un rôle important dans notre organisme pour plusieurs raisons. Ils jouent un rôle structural au sein des membranes cellulaires (sous forme de phospholipides), ils servent de stockage énergétique au niveau des adipocytes (sous forme de triglycérides), ils sont à l'origine des prostaglandines biologiquement actives dans la régulation du métabolisme cellulaire (acides gras

* INSERM unité 476, " Nutrition humaine et lipides : biodisponibilité, métabolisme et régulations ", Marseille.

Dossier : nutrition et acides gras

des familles $\omega 3$ et $\omega 6$) et, enfin, ils jouent un rôle plus spécifique dans la fonction visuelle et les fonctions cérébrales (acides gras de la famille $\omega 3$).

Les différentes étapes conduisant à la biodisponibilité des acides gras

Pour que les acides gras soient biodisponibles, c'est-à-dire utilisables par les différents tissus de notre organisme, les lipides complexes qui les véhiculent doivent subir le processus de digestion/absorption ; il s'agit d'un processus complexe faisant intervenir des étapes physico-chimiques et des étapes enzymatiques. Les lipides sont des molécules insolubles dans l'eau ; pour être digérés, ces lipides doivent tout d'abord subir une **émulsification**, c'est-à-dire être dispersés sous forme de gouttelettes émulsifiées dans le système digestif aqueux. Ces globules lipidiques sont constitués d'un cœur hydrophobe (renfermant la majorité des triglycérides, le cholestérol ester et les vitamines liposolubles), stabilisé par une monocouche de surface composée majoritairement de phospholipides, de cholestérol libre et comportant quelques molécules de triglycérides (2). Cette étape se déroule dans l'estomac sous l'influence de diverses substances émulsifiantes et de facteurs mécaniques (3). Ce processus d'émulsification constitue une étape fondamentale dans la digestion des lipides, car il permet la création d'une interface lipides/eau rendant possible l'interaction entre des lipases solubles dans l'eau et des lipides insolubles. L'**hydrolyse** des lipides ingérés, qui sont majoritairement des triglycérides (98 %), débute dans l'estomac sous l'action de la lipase gastrique, ce qui conduit à l'hydrolyse de 10 à 30 % des triglycérides ingérés (3, 4). Elle se poursuit dans le duodénum sous l'action du système lipase-colipase pancréatique, ce qui se traduit par la formation d'acides gras libres et de 2-monoglycérides (1). Les produits de la lipolyse sont ensuite

solubilisés dans le contenu aqueux intestinal grâce aux lipides biliaires, phospholipides et sels biliaires, sous forme de structures (**micelles** et **vésicules** uni- ou multilamellaires) permettant leur absorption par l'entérocyte (5). C'est au niveau des structures vésiculaires que se fera l'hydrolyse des phospholipides et des esters de cholestérol ou de vitamines liposolubles par, respectivement, la phospholipase A2 et la carboxyl-ester-hydrolase pancréatiques (1). Après resynthèse entérocytaire, les différents nutriments lipidiques (TG, PL, CE, CL, vitamines libres ou estérifiées) sont distribués aux cellules utilisatrices via le sang sous forme de **lipoprotéines**, majoritairement des chylomicrons en période post-prandiale.

Comment moduler la biodisponibilité des acides gras ?

Le processus de digestion-absorption est très complexe mais très efficace, de sorte qu'une consommation excessive de graisses peut conduire à des pathologies graves telles que l'obésité et les hyperlipoprotéïnémies, pouvant évoluer entre autres vers des maladies cardiovasculaires. Inversement, ce processus est perturbé au cours des insuffisances pancréatiques (nouveau-né prématuré, mucoviscidose, pancréatite chronique), ce qui conduit à des carences en nutriments lipidiques essentiels (acides gras essentiels, vitamines A, D, E, K). L'existence de ces diverses pathologies, où la biodisponibilité des lipides est un point commun, a fait naître le besoin de développer des stratégies pour augmenter ou réduire la biodisponibilité des acides gras. L'hydrolyse des lipides par les lipases se déroulant à une interface lipides/eau, les propriétés de cette interface peuvent moduler la digestion et, par conséquent, l'assimilation des lipides et donc leur biodisponibilité. Les propriétés de cette interface dépendent directement des propriétés physico-chimiques des lipides, telles que la **granulométrie** des globules lipidiques de l'émulsion (ou, en

d'autres termes, la taille des globules lipidiques), l'**ultrastructure** des globules lipidiques ou encore la **structure des triglycérides** constitutifs de ces globules lipidiques.

Impact de la granulométrie des globules lipidiques

Des études réalisées chez l'animal (6), puis chez l'homme sain (7), ont montré qu'une émulsion de granulométrie fine (0,7 μm) est plus efficacement hydrolysée, notamment dans l'estomac (facteur 2), par comparaison à une émulsion de taille plus importante (10 μm), ce qui s'explique par les éléments suivants : • une émulsion fine offre une interface lipidique disponible de taille plus importante ; • dans les conditions physiologiques, les lipases sont en excès par rapport au substrat et ainsi, plus l'interface lipidique est importante, plus le nombre de molécules de lipases pouvant se fixer à l'interface est important ; • la lipase gastrique est d'autant plus sensible à la dimension de l'interface lipides/eau qu'elle est inhibée par les acides gras protonés qu'elle génère (1, 7, 8).

Ce phénomène d'inhibition est lié à la formation de particules riches en acides gras libres qui encombrant la surface des globules lipidiques et ce d'autant plus rapidement que la surface lipidique initiale est restreinte (8). Une émulsion fine est plus hydrolysée, mais l'assimilation des nutriments issus de l'hydrolyse de cette émulsion est plus lente, ce qui peut paraître contradictoire mais peut s'expliquer de la façon suivante : parce qu'une émulsion fine est plus efficacement hydrolysée dans l'estomac, on peut supposer que la plus grande quantité d'acides gras libres produits conduit, après leur arrivée dans le duodénum, à une inhibition de la vidange gastrique par stimulation de la sécrétion de cholécystokinine (9). L'émulsion fine étant vidangée plus lentement, l'absorption et la mise à disposition des nutriments lipidiques aux différents organes utilisateurs pourraient ainsi être plus étalées dans le temps.

Dossier : nutrition et acides gras

Impact de l'ultrastructure des globules lipidiques

Un exemple concret pouvant démontrer l'importance de l'ultrastructure des globules lipidiques dans le processus de digestion-assimilation des acides gras concerne les globules de lait humain. L'ultrastructure des globules de lait est particulière, leur surface étant constituée de trois couches de différents phospholipides (une bicouche et une monocouche) (PC, PE, PS, PI, Sphm) associant des caséines (10). Chez le nouveau-né prématuré, la digestion intragastrique des globules de lait maternel sur une heure est beaucoup plus efficace (25 %) que celle des globules d'émulsions artificielles (13 %) à apport lipidique égal (5,9 à 6 g de lipides par kg de poids corporel par jour) avec, pour conséquence, une moins forte excréation fécale des lipides dans le cas du lait maternel (0,3 versus 0,7 g/kg/j) (11). Ce résultat ne s'explique ni par une différence dans le niveau de lipase gastrique (seule lipase in situ sécrétée chez l'enfant prématuré), ni par la composition en acides gras, ni par la granulométrie des globules lipidiques (lait humain : 4 µm ; émulsion artificielle : 0,6 µm à l'état initial comme au cours de la digestion), mais plutôt, et en partie, par l'ultrastructure des globules lipidiques de lait humain.

Importance de la structure des triglycérides

Les triglycérides sont constitués d'une molécule de glycérol estérifiée en position 1, 2, et 3 par des acides gras de même nature ou de natures différentes. La structure des triglycérides peut influencer la biodisponibilité des acides gras de diverses façons.

Premièrement, **la structure des triglycérides peut influencer la digestion par son effet sur la granulométrie des émulsions** que ces triglycérides sont susceptibles de former (2, 12). En effet, la capacité des triglycérides à former une émulsion in vitro augmente avec le nombre d'atomes de carbone et le degré d'insaturation de la chaîne. Ces deux paramètres sont d'égale importance lorsqu'il

s'agit de triglycérides d'une seule espèce moléculaire, mais le degré d'insaturation prévaut lorsqu'il s'agit d'huiles (12). L'intérêt de cet aspect reste à démontrer in vivo.

Deuxièmement, **la structure des triglycérides peut influencer la digestion par son effet sur l'ultrastructure des globules lipidiques.**

Cette proposition n'est, à l'heure actuelle, que l'extrapolation de résultats obtenus avec des structures de types lipoprotéine et vésicule (13, 14). La proportion de triglycérides capables de se localiser à la surface des globules lipidiques varie en fonction de l'insaturation et surtout de la longueur des chaînes d'acides gras estérifiés ; elle augmente quand la longueur des chaînes diminue. À titre d'exemple, des triglycérides à chaînes moyennes (trioctanoïne) sont incorporés environ quatre fois plus dans la monocouche de surface que des triglycérides à chaînes longues (tripalmitine) (14). Cela semble être un facteur important à prendre en considération dans la mesure où l'hydrolyse des triglycérides se déroule en surface. Toutefois, l'impact de la structure des triglycérides sur l'ultrastructure des globules lipidiques n'a pas encore été déterminé pour des mélanges de molécules de triglycérides trouvées dans les différentes huiles.

Troisièmement, **la structure des triglycérides peut aussi influencer leur assimilation.**

Dans les conditions physiologiques, les lipases scindent une molécule de triglycéride en deux molécules d'acides gras libres et une molécule de 2-monoglycéride, absorbables par l'entérocyte. L'efficacité d'absorption des acides gras va dépendre de leur capacité à former des savons de calcium insolubles ou à être entrappés dans des structures de type vésiculaire ou micellaire solubles en phase aqueuse. En fonction des données actuellement disponibles, on peut dire que, de façon générale, les acides gras à chaîne longue et saturés seraient mal absorbés lorsqu'ils sont en positions externes (sn-1 et sn-3) sur la molécule de glycérol, du fait de leur capacité à former des savons en se complexant avec le calcium. En revanche, un acide gras estérifié

en position sn-2 est efficacement absorbé et se retrouve à cette même position dans les triglycérides nouvellement synthétisés par l'entérocyte. Par exemple, à granulométrie et à ultrastructure égales, le lait humain est plus digeste que le lait de vache pour l'enfant parce que la majorité des molécules d'acide palmitique sont estérifiées en position sn-2 sur la molécule de glycérol, alors qu'elles sont positionnées sur les liaisons externes dans le cas des triglycérides du lait de vache (15). Ces observations sont déjà mises à profit pour fabriquer des triglycérides dits structurés qui auront donc un devenir bien particulier (15-20). À titre d'exemple, et de façon non exhaustive, les travaux de Christensen (16) ont montré qu'il est possible d'améliorer l'absorption de l'EPA et du DHA lorsque ces acides gras sont estérifiés en position 2 d'un triglycéride renfermant des acides gras à chaîne moyenne en position 1 et 3 ; par ailleurs, le groupe NABISCO a mis au point un nouveau type de triglycérides, les SALATRIM, qui représentent une famille de triglycérides renfermant au moins un acide gras à chaîne courte et un acide stéarique en position 1 ou 3, d'où une diminution de leur coefficient d'absorption, pour les raisons précédemment évoquées, et donc à plus faible pouvoir calorifique (5 kcal/g) (21). Il est à signaler que, suivant la nature de l'acide gras positionné en sn-2, des répercussions importantes peuvent avoir lieu au niveau métabolique et que l'on associe maintenant le pouvoir athérogène d'un acide gras saturé à sa position en sn-2 (22).

Quel vecteur idéal pour quelle destination ? Notion nouvelle de tropisme des acides gras

Au-delà des triglycérides structurés, un nouveau concept, né dans les années 1987, concerne le tropisme des acides gras, c'est-à-dire qu'il s'intéresse à la vectorisation spécifique des acides gras vers des organes ciblés. Différentes études portant notamment sur la vectorisation de l'EPA et du DHA ont montré que le devenir plasmatique ou/et tissulaire de

Dossier : nutrition et acides gras

l'acide gras sera différent en fonction de la molécule vectrice, c'est-à-dire si l'acide gras est administré sous forme libre (sel d'arginine), sous forme d'éthyl-ester, sous forme de phospholipides ou de lysophospholipides (en position sn-2), ou sous forme de 1-acétyl-2 acide gras glycéro-phosphocholine (23-26). Ces recherches devraient permettre de mieux cerner le type de molécule vectrice idéale pour un type d'acide gras et un type de tissu donné en fonction des pathologies concernées.

Conclusion

La biodisponibilité des acides gras est un paramètre important en termes de santé publique puisque ces molécules jouent un grand rôle dans le fonctionnement de notre organisme. Cette biodisponibilité est modulable à différentes étapes conduisant à la digestion, à l'absorption et au transport des nutriments lipidiques. Des recherches plus poussées dans ce domaine permettront de mettre sur pied des stratégies nutritionnelles utilisables dans différentes pathologies comme les maladies cardiovasculaires (hyperlipoprotéïnémies et obésité), les maldigestions/malabsorptions (insuffisances gastrique et pancréatique), mais aussi d'autres pathologies présentant une perturbation de l'équilibre en acides gras polyinsaturés telles que le diabète, les maladies psychiatriques, les maladies inflammatoires et auto-immunes et les troubles de l'acuité visuelle.

Références

1. Carey MC, Small DM, Bliss CM. Lipid digestion and absorption. *Ann Rev Physiol* 1983 ; 45 : 651-77.
2. Borel P, Grolier P, Armand M et al. Carotenoids in biological emulsions : solubility, surface-to-core distribution, and release from lipid droplets. *J Lipid Res* 1996 ; 37 : 250-61.
3. Armand M, Borel P, Pasquier B et al. Physicochemical characteristics of emulsions during fat digestion in human stomach and duodenum. *Am J Physiol* 1996 ; 271 : G172-83.
4. Hamosh M. Lingual and gastric lipases : their role in fat digestion. Boca Raton, FL : CRC Press, 1990.
5. Hernell O, Stammers JE, Carey MC. Physical-chemical behavior of dietary and biliary lipids during intestinal digestion and absorption. 2. Phase analysis and aggregation states of luminal lipids during duodenal fat digestion in healthy adult human beings. *Biochemistry* 1990 ; 29 : 2041-56.
6. Borel P, Armand M, Ythier P et al. Digestion and absorption of tube-feeding emulsions with different droplet sizes and compositions in the rat. *J Parent Ent Nutr* 1994 ; 18 : 534-43.
7. Armand M, Pasquier B, André M et al. Digestion and assimilation of two differently sized enteral emulsions in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 1999 ; 70 : 1096-106.
8. Pafumi Y, Lairon D, Lechene de la Porte P et al. Mechanisms of inhibition of triacylglycerol hydrolysis by human gastric lipase. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 28070-9.
9. Mo JZ, Wang CD. Effects of gut hormones on gastric emptying. *Biomed Res* 1994 ; 15 : 127-31.
10. Jensen RG. Handbook of milk composition. Jensen R.G., ed. Academic Press, 1995.
11. Armand M, Hamosh M, Mehta NR et al. Effect of human milk or formula on gastric function and fat digestion in the premature infant. *Pediatr Res* 1996 ; 40 : 429-37.
12. Kimura M, Shizuki M, Miyoshi K et al. Relationship between the molecular structures and emulsification properties of edible oils. *Biosci Biotech Biochem* 1994 ; 58 : 1258-61.
13. Hamilton JA. Interactions of triglycerides with phospholipids : incorporation into the bilayer structure and formation of emulsions. *Biochemistry* 1989 ; 28 : 2541-620.
14. Hamilton JA, Vural JM, Carpentier YA, Deckelbaum RJ. Incorporation of medium chain triacylglycerols into phospholipid bilayers : effects of long chain triacylglycerols, cholesterol, and cholesteryl esters. *J Lip Res* 1996 ; 37 : 773-82.
15. Bracco U. Effect of triglyceride structure on fat absorption. *Am J Clin Nutr* 1994 ; 60 : 1002S-9S.
16. Christensen MS, Hoy CE, Becker CC, Redgrave TC. Absorption of triglycerides with defined or random structure by rats with biliary and pancreatic diversion. *Am J Clin Nutr* 1995 ; 61 : 56-61.
17. Lucas A, Quinlan P, Abrams S et al. Randomized controlled trial of a synthetic triglyceride milk formula for preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997 ; 77 : F178-84.
18. Bell SJ, Bradley D, Forse RA et al. The new dietary fats in health and disease. *J Am Diet Assoc* 1997 ; 97 : 287.
19. Stein J. Chemically defined structured lipids : current status and future directions in gastrointestinal diseases. *Int J Colorectal Dis* 1999 ; 14 : 79-85.
20. Rubin M, Moser A, Vaserberg N et al. Structured triacylglycerol emulsion, containing both medium- and long-chain fatty acids, in long-term home parenteral nutrition : a double-blind randomized cross-over study. *Nutrition*, 2000 ; 16 : 95-100.
21. Hayes JR, Pence DH, Scheinbach S et al. Review of triacylglycerol digestion, absorption, and metabolism with respect to SALATRIM triacylglycerols. *J Agr Food Chem* 1994 ; 42 : 474-83.
22. Kritchevsky D. Fatty acids, triglyceride structure, and lipid metabolism. *Nutr Biochem* 1995 ; 6 : 172-8.
23. El Boustani S, Colette C, Monnier L et al. Enteral absorption in man of eicosapentaenoic acid in different chemical forms. *Lipids* 1987 ; 22 : 711-4.
24. Hamazaki T, Urakaze M, Makuta M et al. Intake of different eicosapentaenoic acid-containing lipids and fatty acid pattern of plasma lipids in the rat. *Lipids* 1987 ; 22 : 994-8.
25. Lagarde M, Bernoud N, Brossard N et al. Lysophosphatidylcholine as a preferred carrier form of docosahexaenoic acid to the brain. *J Mol Neurosci* 2001 ; 16 : 201-4.
26. Polette A, Deshayes C, Chantegrel B et al. Synthesis of acetyl, docosahexaenoyl-glycerophosphocholine and its characterization using nuclear magnetic resonance. *Lipids* 1999 ; 34 : 1333-7.