

Les 10^{es} Entretiens de nutrition, institut Pasteur de Lille, France L'obésité, une maladie nutritionnelle ?

Nature ou quantité des lipides, l'effet des oméga-3 existe t-il ?

P. Weill¹, J. Mourot², B. Schmitt³, N. Kerhoas⁴, P. Legrand⁵

¹ Valorex 35210 Combourtillé, F-35590 Saint-Gilles, France

² Inra, UMR 1079 SENAH, F-35590 Saint-Gilles, France

³ Centre d'enseignement et de recherche en nutrition humaine (CERNH), CHBS, BP 2233, F-56322 Lorient cedex, France

⁴ Association Bleu-Blanc-Cœur, F-35210 Combourtillé, France

⁵ Laboratoire de biochimie Ensa/Inra, F-35000 Rennes, France

Résumé : L'augmentation continue de la prévalence de l'obésité est attribuée au décalage entre nos besoins et nos consommations de calories. Derrière ces causes quantitatives, on peut aussi évoquer des explications qualitatives, notamment au niveau de la nature des acides gras (AG) alimentaires. Les AG polyinsaturés des familles oméga-6 et oméga-3 jouent des rôles différents et parfois antagonistes dans les mécanismes de synthèse, transport et stockage des lipides du tissu adipeux. Le ratio entre oméga-6 et oméga-3 a plus que triplé en 40 ans. De nombreuses données mécanistiques, épidémiologiques et cliniques soutiennent aujourd'hui l'hypothèse d'un rôle joué par le déficit en oméga-3 dans la genèse de l'obésité.

Mots clés : Oméga-3 – Obésité

Kind or quantity of lipids, is there such a thing as the omega-3 effect?

Abstract: The continued increase in the prevalence of obesity is put down to the difference between our calorific needs and our calorie consumption. But aside from these quantitative causes, there may well also be qualitative explanations, connected with the different types of fatty acids to be found in our diet. The polyunsaturated fatty acids in the omega-3 and omega-6 groups have different and sometimes opposing roles in the synthesis, transport and storage of adipose tissue lipids. The omega-6 to omega-3 ratio has more than tripled over the past 40 years. There are now large quantities of mechanistic, epidemiological and clinical

data supporting the hypothesis that an omega-3 deficit has a role in the genesis of obesity.

Keywords: Omega-3 fatty acids – Obesity

Introduction

Le développement du tissu adipeux qui conduit à l'obésité a d'abord des causes quantitatives : l'excès de consommation d'énergie par rapport aux besoins. En matière de traitement et de prévention de l'obésité, le premier objectif est donc d'équilibrer consommations (apports) et besoins (dépenses).

Ce préliminaire posé, les données de consommation indiquent une diminution des apports énergétiques alimentaires alors que l'on observe une progression constante de l'obésité, notamment infantile. Il est alors tentant de mettre en avant d'autres causes, qualitatives, dont l'augmentation du rapport oméga-6/oméga-3 dans notre alimentation. Nous présentons ici les arguments physiopathologiques, épidémiologiques et cliniques qui soutiennent cette hypothèse.

Oméga-6 et oméga-3 : dans les graines ou dans les feuilles

Seuls les végétaux sont équipés des enzymes nécessaires à la synthèse des acides gras (AG) précurseurs des deux familles d'AG polyinsaturés (AGPI) : oméga-6 et oméga-3.

* Ce texte correspond à une conférence faite par l'auteur, il n'a donc pas été soumis à l'appréciation du comité de rédaction.

Ces deux enzymes sont actives dans tous les végétaux, mais pas au même endroit de la plante et pas à la même saison :

- la Delta 12 désaturase permet la synthèse du C18:2 oméga-6, l'acide linoléique (en anglais *linoleic acid* ou *LA*), précurseur de tous les autres AG de la famille oméga-6 ;

- la Delta 15 désaturase permet la synthèse du C18:3 oméga-3, l'acide alpha linoléique (en anglais *alpha linolenic acid* ou *ALA*), précurseur de tous les autres AG de la famille oméga-3.

ALA oméga-3 est le principal AG des feuilles des végétaux. Doté de propriétés particulières dues à ses trois doubles liaisons, ALA oméga-3 est un constituant majeur des membranes végétales où s'effectue la synthèse chlorophyllienne. Au printemps, cet AG oméga-3 est certainement la forme de lipide la plus répandue au monde, sur terre (dans les feuilles des végétaux en herbe), et dans les mers (dans les algues).

LA oméga-6 est un constituant de masse des réserves lipidiques des graines. Énergie de réserve pour la plantule à venir, il est le principal AGPI des graines oléagineuses (soja, tournesol...) et des céréales (maïs, blé, etc...).

Les oméga-3 sont donc des AG « de printemps » qui accompagnent la croissance des végétaux, alors que les oméga-6 sont des AG « d'été et d'automne » qui accompagnent la fructification et la mise en place de « l'énergie de réserve » des plantes.

Oméga-6 ou oméga-3 : des rôles fonctionnels différents et parfois antagonistes

Depuis les essais fondateurs, dans les années 1930, qui aboutissent à la notion d'AG essentiels, il a été proposé un rôle particulier à l'ensemble des AGPI, qu'il s'agisse des AGPI de la famille oméga-3, ou de ceux de la famille oméga-6.

Dans la pratique, dans la seconde moitié du XX^e siècle, la couverture des besoins en AGPI s'est faite de façon quasi exclusive par un apport croissant d'AGPI de la famille des oméga-6 [1].

Les médiateurs cellulaires (prostaglandines, thromboxanes, leucotriènes) qui contrôlent les grandes fonctions de l'organisme (agrégation plaquettaire, fertilité, inflammation, immunité, reproduction), participent aussi aux mécanismes de la lipogénèse [2]. Ces médiateurs cellulaires sont fabriqués à partir de précurseurs AGPI oméga-6 ou oméga-3 à 20 atomes de carbone : l'acide arachidonique C20:4 oméga-6 (ARA) ou l'acide eicosapentaénoïque, C20:5 oméga-3 (EPA) ; mais selon qu'ils soient issus de l'une ou l'autre famille d'AGPI, ils jouent des rôles différents, et le plus souvent antagonistes.

Puisque aucun animal ne possède les enzymes nécessaires à la synthèse de ses AGPI, la composition

en AGPI des membranes de nos cellules et l'équilibre entre nos médiateurs cellulaires dépendent entièrement de la composition de notre alimentation. L'équilibre de nos cellules dépend donc de l'équilibre dans nos champs, puis dans nos assiettes entre AGPI de la famille oméga-6 ou de la famille oméga-3.

AGPI et obésité

Développement récent de l'obésité et évolution du ratio oméga-6/oméga-3

En quelques décennies, l'obésité est devenue un problème de santé publique majeur. Ses conséquences pathologiques sont sévères : diabète de type 2 ou maladies cardiovasculaires par exemple. L'obésité a des causes multifactorielles complexes. Le développement excessif du tissu adipeux a pour origine un excès d'ingestion de calories par rapport aux besoins énergétiques, ce qui renvoie d'abord à l'évolution des comportements alimentaires et à l'augmentation de la sédentarité.

Les lipides constituent la forme de stockage de cet « excès d'énergie ingéré » dans notre corps. La synthèse des lipides, leur transport vers le tissu adipeux où ils sont stockés dans les adipocytes et le développement de ce tissu adipeux (recrutement et différenciation adipocytaire) obéissent à des mécanismes de régulation nombreux et complexes. Les AGPI jouent un rôle important à chacune de ces étapes.

Depuis plusieurs décennies, les conseils nutritionnels les plus courants sont centrés sur la maîtrise de la cholestérolémie et proposent logiquement de diminuer l'ingestion des acides gras saturés (AGS) au profit des AGPI. Ces préconisations ont eu pour effet de diminuer le ratio AGS/AGPI dans nos régimes [1] par l'augmentation de consommation des huiles végétales riches en AGPI au détriment des lipides animaux plus riches en AGS. Mais au sein même des AGPI, la proportion de ceux issus de la famille oméga-6 a considérablement augmenté sur la période considérée alors que la proportion des AGPI issus de la famille oméga-3 a stagné ou diminué. Ainsi, la proposition d'augmenter le ratio AGPI/AGS dans notre alimentation a eu pour effet d'augmenter dans le même temps le ratio oméga-6/oméga-3.

La nature des huiles végétales désormais les plus utilisées (soja, tournesol, maïs) y a concouru tout autant que les changements de la nutrition animale qui ont privilégié les sources d'oméga-6 (maïs, soja) au détriment des oméga-3 (herbe, lin, luzerne), tant pour les animaux terrestres que pour les animaux marins (l'aquaculture se substituant à la pêche de poissons sauvages dont les algues riches en ALA constituent la base de la chaîne alimentaire).

Ainsi, les données de consommation révèlent que le rapport entre AGPI oméga-6 et oméga-3 a environ triplé en 40 ans pour atteindre une valeur supérieure ou égale à 15 [1,3,4] dans la plupart des régimes occidentaux. Ces données de

consommation sont confirmées par les ratios mesurés dans les laits maternels [5] ou dans les lipides sous-cutanés [6].

Oméga-6, oméga-3 et développement de l'obésité

Le développement excessif du tissu adipeux fait appel à de nombreux mécanismes. En résumé, le tissu adipeux ne stocke que l'excédent d'énergie ingérée. Mais cet excès d'énergie, pour être stocké dans le tissu adipeux, doit être :

- préservé (et non pas oxydé) ;
- modifié (synthèse des lipides dans le foie ou le tissu adipeux) ;
- transporté (circulation sanguine des lipides sous forme de triglycérides) vers le tissu adipeux ;
- et stocké enfin dans les adipocytes.

Dépense énergétique de base

Certains auteurs ont décrit les effets de la composition en AGPI des membranes cellulaires sur l'activité de ces membranes : plus elles sont riches en AGPI oméga-3, plus les mécanismes moléculaires qu'elles contrôlent seraient actifs et donc plus la dépense énergétique de base serait élevée. Hulbert a publié en 2007 un article au titre évocateur : « les AG des membranes : pacemakers du métabolisme animal » [7].

Activité des enzymes de la lipogénèse

Plusieurs expériences chez l'animal ont permis de comparer les effets de la consommation d'une même quantité d'AG oméga-3, oméga-6 ou mono-insaturés. On observe ainsi une diminution de l'activité de certaines enzymes de la lipogénèse avec des doses croissantes d'ALA oméga-3 que le régime témoin soit un régime riche en AG mono-insaturé [8] ou en LA oméga-6 [9].

Effet des AG oméga-3 sur la synthèse et la sécrétion des triglycérides

Les effets hypotriglycéridémiants des AGPI oméga-3 sont connus depuis longtemps [2,10].

Développement du tissu adipeux

Les oméga-6 sont de puissants agents de développement de la différenciation adipocytaire, un élément clé du développement du tissu adipeux [1,11]. Le nombre d'adipocytes, cellules de base du tissu adipeux, est déterminé en grande partie, et sans doute de façon précoce par la teneur en AG oméga-6 de nos régimes, voire des régimes des mères gestantes ou allaitantes [1,5]. Ors, une fois en place et différenciés, les adipocytes ne disparaissent plus.

Par ailleurs, alors que le rôle de l'inflammation dans le développement de l'obésité est de mieux en mieux décrit [12], il faut rappeler l'antagonisme entre les

médiateurs cellulaires issus des oméga-6 et pro-inflammatoires et ceux issus des oméga-3 et jouant un rôle anti-inflammatoire [2].

Leptine et insulino-résistance

Plusieurs études ont montré que les AG oméga-3 avaient des effets sur la production de leptine [13].

L'insulino-résistance est un autre facteur important dans le développement de l'obésité et de ses complications. Ors, la nature de l'alimentation lipidique influence la sensibilité à l'insuline ; l'insulino-résistance diminuerait sous l'effet d'un régime riche en AGPI oméga-3 [14,15].

Études d'intervention chez l'animal

Les études sur modèle animal permettent d'évaluer sur une longue période (la vie de l'animal) les effets comparés de régimes isocaloriques, isolipidiques, iso-AGPI, mais à dominante oméga-6 ou oméga-3. De façon significative, les régimes « oméga-3 » produisent des animaux adultes moins lourds et moins gras que les régimes « oméga-6 » [19].

Données épidémiologiques et premières observations chez l'homme

Des études épidémiologiques suggèrent l'existence d'un lien entre l'augmentation du ratio oméga-6/oméga-3 alimentaire et le développement de l'obésité.

Depuis quelques décennies, notre alimentation a donc considérablement changé. Sur le plan de la composition en AGPI, nous ingérons beaucoup plus d'oméga-6 qu'il y a 40 ans et beaucoup moins d'oméga-3. Ainsi, la consommation de LA oméga-6 aurait augmenté de 150 % alors que la consommation de ALA oméga-3 aurait régressé de 40 % dans le même temps [1].

La composition du lait maternel des femmes américaines [1] reflète bien ces évolutions qualitatives de consommation puisque la ration LA oméga-6/ALA oméga-3 passe d'une valeur de 5 à une valeur proche de 20 sur une période où l'indice d'adiposité des bébés de 6 et 11 mois connaît une évolution parallèle [16].

L'exposition prolongée à un régime excessivement riche en oméga-6 produit bien des effets mesurés depuis plus de 40 ans chez l'homme. En effet, Dayton et al., en 1966, avaient mesuré chez 600 volontaires adultes américains pendant cinq ans une hausse de poids parfaitement corrélée avec l'enrichissement en LA oméga-6 du tissu adipeux [17] lors d'un essai où le régime « oméga-6 » était pourtant comparé à un régime « AG saturés ».

On est donc tenté de faire le lien entre ces données physiopathologiques (effets pro-adipogènes d'un régime caractérisé par un ratio oméga-6/oméga-3 élevé), d'une

part, et les données de consommation alimentaires, d'autre part, qui révèlent une augmentation constante de ce ratio depuis plusieurs décennies. La conjonction est inquiétante. D'ailleurs, quelques rares études épidémiologiques [18] qui ont mesuré les paramètres anthropométriques et les profils d'AG ont révélé que l'obésité est inversement corrélée au taux d'oméga-3 dans le tissu adipeux.

Il semble dès lors intéressant de réaliser des études cliniques d'intervention chez l'homme, qui valideraient de façon définitive les hypothèses mécanistiques émises plus haut.

Protocole et premiers résultats d'une étude chez l'homme

Nous avons donc recruté 160 personnes volontaires obèses (IMC moyen de 31 kg/m²) pour une étude d'intervention en double insu de huit mois.

Durant une première période encadrée de trois mois, nous avons comparé les effets de deux types de régimes normolipidiques (69 g/j d'AG) isocaloriques et isolipidiques (Tableau 1).

Le régime « A » était caractérisé par une proportion de lipides d'origine animale élevée (76 % des lipides), un rapport AGS/AGPI élevé de 3,4, mais un ratio oméga-6/oméga-3 faible (2,1). Dans ce régime A, les produits

Tableau 1. Consommations moyennes d'acides gras (AG) proposées aux volontaires (en grammes d'AG par volontaire et par jour)

	Groupe témoin (Produits standard)	Groupe expérimental (Produits filière lin)
Total AG	68,5	69,2
Total oméga-6	16,2	5,7
Total oméga-3	0,8	2,7
<vsp sp='0.5'>		
AGS	24,3	30,9
AGMI	26,9	29,1
AGPI	17,3	9,1
AGS/AGPI	1,4	3,4
Oméga-6/oméga-3	20,4	2,1

Tableau 2. Évolution des critères anthropométriques

	Groupe témoin (Produits standard)		Groupe expérimental (Produits filière lin)		Comparaison intergroupe	
	j90-j0	j240-j90	j90-j0	j240-j90	j90-j0	j240-j90
Delta poids (kg)	-3,5*	+1,7**	-2,9*	0,4	NS	p = 0,055
Delta IMC (kg/m ²)	-1,3*	+0,6**	-1,0*	0,1	NS	p = 0,04

*, ** : comparaison intragroupe ; *p < 0,05 ; **p < 0,01.

animaux présentaient un ratio oméga-6/oméga-3 faible (< 5) du fait de l'alimentation des animaux. Il se voulait représentatif des pratiques alimentaires des années 1960.

Le régime « B » était caractérisé par une proportion de lipides d'origine animale faible (49 %), un ratio AGS/AGPI faible (1,4), mais un ratio oméga-6/oméga-3 élevé (20,4). Ce régime B composé de produits animaux usuels et comportant une margarine représentative de la consommation moyenne d'huiles végétales en France se voulait représentatif des pratiques alimentaires contemporaines.

Dans une seconde période de cinq mois, les volontaires ne recevaient plus de conseils nutritionnels ni de produits alimentaires. À la fin de celle-ci, la mesure des paramètres anthropométriques a montré des différences significatives entre les deux groupes (Tableau 2) ; le groupe expérimental « oméga-3 » n'a pas repris de poids alors que le poids et l'IMC des sujets du groupe témoin « oméga-6 » ont augmenté.

Conclusion : oméga-6, oméga-3 et chaîne alimentaire

Depuis quelques décennies, nos régimes occidentaux sont de plus en plus riches en AG oméga-6. Cet apport sans doute excessif est lié à la fois à la composition des huiles végétales les plus consommées, et aux changements de l'alimentation des animaux d'élevage (avec la prédominance du système « maïs-soja »).

Les données expérimentales qui mesurent les effets des oméga-6 et des oméga-3 sur les différents mécanismes de la lipogenèse produisent des résultats concordants.

Le ratio entre AG oméga-6 et oméga-3 dans notre corps est complètement dépendant de la nature des lipides végétaux consommés soit par l'homme directement, soit par les animaux d'élevage (poissons ou animaux terrestres) qui nous fournissent encore les deux tiers de nos lipides alimentaires.

Les premières études d'intervention chez l'homme, qui prennent en compte ce modèle, ont donné des résultats encourageants [20,21].

L'ensemble de ces données appelle donc à une maîtrise de la chaîne alimentaire et à des choix de production agricole pour intégrer des objectifs qualitatifs nouveaux.

Références

1. Ailhaud G, Massiera F, Weill P, et al. (2006) Temporal changes in dietary fats: role of n-6 fatty acids in excessive adipose tissue development and relationship to obesity. *Prog Lipid Res* 45: 203-36
2. Legrand P (2001) Lipids. In : Martin A (2001) Les apports nutritionnels conseillés pour la population française. Chapitre 3, pp. 63-82, 3^e édition. Martin A. Afssa, CNERNA-CNRS, Ed Tec et Doc
3. Astorg P, Arnault N, Czernichow S, et al. (2004) Dietary intakes and food sources of n-6 and n-3 PUFA in French adult men and women. *Lipids* 39: 527-35
4. Combe N, Boue C (2001) Apports alimentaires en acide linoléique et alphalinoléique d'une population d'Aquitaine. *OCL* 7: 30-4
5. Ailhaud G, Guesnet P (2004) Fatty acid composition of fats is an early determinant of childhood obesity: a short review and an opinion. *Obes Rev* 5: 21-6
6. Dubnov G, Berry EM (2003) Omega-6/omega-3 fatty acid ratio: the Israeli paradox. *World Rev Nutr Diet* 92: 81-91
7. Hulbert AJ (2007) Membrane fatty acids as pacemakers of animal metabolism. *Lipids* 42: 811-9
8. Morise A, Hermier D, Combe N, et al. (2005) Effet de la dose d'ALA alimentaire sur le métabolisme lipidique. *OCL* 12: 400-6
9. Mourot J, Peiniau P, Mounier A (1994) Effets de l'acide linoléique alimentaire sur l'activité des enzymes de la lipogénèse dans les tissus adipeux chez le porc. *Reprod Nutr Dev* 34: 213-20
10. Jacotot B (1988) Acides gras alimentaires pour la prévention du risque coronarien. *Cah Nutr Diet* 23: 211-4
11. Ailhaud G, Guesnet P, Cunnane SC (2008) An emerging risk factor for obesity: does disequilibrium of polyunsaturated fatty acid metabolism contribute to excessive adipose tissue development? *Br J Nutr* 100: 461-70
12. Lafontan M (2005) Fat cells: afferent and efferent messages define next approaches to treat obesity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 45: 119-46
13. Mori TA, Burke V, Puddey IB, et al. (2004) Effect of fish diets and weight loss on serum leptin concentration in overweight, treated-hypertensive subjects. *J Hypertens* 22: 1983-90
14. Schmitt B, Jobard M, Lépicier D, et al. (2005) Effets d'un régime riche en acides gras oméga-3 et en CLA cis-9 trans-11 sur l'insulinorésistance et les paramètres du diabète de type 2. *OCL* 13: 2-3
15. Delarue J, Couet C, Cohen R, et al. (1996) Effects of fish oil on metabolic responses to oral fructose and glucose loads in healthy humans. *Am J Physiol* 270: 353-62
16. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) I, 1971 through 1974 NHANES II, 1976 through 1980 Hispanic Health and Nutrition Examination Survey (HHANES), 1982 through 1984, NHANES III, 1988 through 1994
17. Dayton S, Hashimoto S, Dixon W, et al. (1966) Composition of lipids in human serum and adipose tissue during prolonged feeding of a diet high in unsaturated fat. *J Lipid Res* 7: 103-11
18. Garaulet M, Pérez-Llamas F, Pérez-Ayala M, et al. (2001) Site-specific differences in the fatty acid composition of abdominal adipose tissue in an obese population from a Mediterranean area: relation with dietary fatty acids, plasma lipid profile, serum insulin, and central obesity. *Am J Clin Nutr* 74: 585-91
19. Massiera F, Saint-Marc P, Seydoux J, et al. (2003) Arachidonic acid and prostacyclin signalling promote adipose tissue development: a human health concern? *J Lipid Res* 44: 271-9
20. Weill P, Kerhoas N, Mireaux M, et al. (2007) A high value for the ratio between saturated and n-3 fatty acids in our diets is linked to deterioration in the parameters for obesity. *Ann Nutr Metabol* 51: 1-422
21. Kerhoas N, Schmitt B, Weill P, et al. (2006) Étude des corrélations au sein d'une population d'obèses entre la composition en acides gras (AG) et certains paramètres anthropométriques. *Nutr Clin Metabol* 20(2): S106-152