

Aliments et nutriments

Isomères conjugués de l'acide linoléique et santé : où en est-on pour ceux d'origine bactérienne ?

Conjugated isomers of linoleic acid and health: What about those of bacterial origin ?

Hasnia ZIAR, Imène YAHLA, Ali RIAZI

Laboratoire des Micro-organismes Bénéfiques, des Aliments Fonctionnels et de la Santé « LMBAFS », Département des Sciences Alimentaires, Université Abdelhamid Ibn Badis, Mostaganem 27000 – Algérie

Auteur correspondant : hasnia.ziar@univ-mosta.dz

Reçu le 26 novembre 2021, Révisé le 08 mars 2022, Accepté le 16 mai 2022

Résumé Au-delà des effets des isomères conjugués de l'acide linoléique (*conjugated linoleic acid isomers* (CLA)) sur la composition corporelle (diminution de la graisse), ces composés bioactifs ont des effets sur la santé humaine, tels que les effets anti-cancéreux, anti-athérogéniques, anti-adipogéniques, anti-diabétiques, anti-inflammatoires, impact potentiel sur la cholestérolémie et stimulation de la fonction immunitaire. Les bactéries probiotiques ont été trouvées capables de conjuguer l'acide linoléique. Toutefois, peu d'études ont mis le point sur cette production des isomères conjugués d'acide linoléique par des bactéries intestinales humaines et restent peu concluantes. Leurs effets santé ont été reliés à deux types d'isomères, à savoir le *9cis*, *11trans* et le *10trans*, *12cis*. La présente mise au point a pour objet de souligner les données disponibles concernant les effets des isomères CLA sur la santé, en particulier ceux produits par des bactéries probiotiques. Les mécanismes impliqués dans leurs activités sont aussi évoqués.

Mots clés: Acide linoléique, Isomères conjugués, Bactéries probiotiques, Bioconversion, Effet santé

Abstract In addition to their effect on body composition (fat reduction), conjugated linoleic acid isomers (CLA) can play several health benefits, including anti-cancer, anti-atherogenic, anti-adipogenic, anti-diabetic, anti-inflammatory, possible cholesterolemia regulation, and immune function stimulation. Probiotics have been found to produce CLA, however, there is still controversy in the results obtained on the production and effects of human gut bacterial CLA reported in literature. Most of the biological effects have been attributed to *cis9*, *trans11*, and *trans10*, *cis12* isomers. The aim of this review

was to highlight and discuss how probiotic bacterial CLA isomers provided health benefits.

Key words: *Linoleic acid, Conjugated isomers, Probiotic bacteria, Bioconversion, Health effect*

Introduction

Les études épidémiologiques des deux dernières décennies ont clairement établi le lien entre le syndrome métabolique et un certain nombre de facteurs de risque (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hyperglycémie, surpoids et hypertension artérielle). Ce syndrome est dû à un mode de vie de plus en plus sédentaire et à une alimentation inappropriée, résultant d'une urbanisation croissante qui touche autant les sociétés occidentales que celles en voie de développement. De plus dans les pays pauvres, les enfants sont aussi affectés que la population adulte par le problème d'obésité, et ce, quelque soit leur niveau socio-économique [1].

La nouvelle approche thérapeutique qui est, aujourd'hui, appliquée pour réduire et/ou prévenir l'obésité et les problèmes de santé qui en dérivent, est l'utilisation des isomères conjugués de l'acide linoléique. L'historique de cette utilisation remonte à 1987, quand un principe anti-carcinogénique a été isolé d'un extrait de bœuf grillé et a été identifié comme étant une série d'isomères diénoïques conjugués de l'acide linoléique [2]. Depuis ce temps jusqu'à présent, de nombreuses études essayent de démontrer que les isomères de CLA ont des effets physiologiques bénéfiques, aussi bien, chez les animaux que chez l'humain.

Lors de l'obésité ou du diabète, le microbiote intestinal pourrait être déséquilibré et sa composition serait modifiée. Une dysbiose du microbiote intestinal apparaît alors comme un facteur de prédisposition. Toutefois, l'effondrement de l'équilibre de la flore intestinale est heureusement réparable grâce à nos propres « garants » les probiotiques. L'intérêt est double, d'autant plus que des études *in vivo* ont démontré que ces bactéries sont aussi capables de produire les CLA [3].

Depuis plusieurs décennies, des bactéries bénéfiques, appelées probiotiques, sont ajoutées aux aliments, en raison de leurs effets bénéfiques sur la santé humaine. Les probiotiques sont généralement définis en tant que « micro-organismes vivants exerçant une action bénéfique sur la santé de l'hôte qui les ingère en améliorant l'équilibre de sa flore intestinale ». Ils peuvent être intégrés dans différents types de

produits, y compris les aliments, les substances médicamenteuses et les suppléments alimentaires.

A l'instar de l'action positive des CLA synthétiques sur la santé, largement relatée dans la littérature, celle des CLA bactériens, issus spécifiquement de l'action des probiotiques, est une nouvelle piste convergente vers cette action ; mais qui n'a pas encore révélé tous ses secrets, car très peu étudiée jusqu'à présent [4, 5]. C'est pourquoi, nous tentons, dans cette mise au point, de mettre, pour la première fois, la lumière sur la production des CLA par les bactéries intestinales de l'homme, où les mécanismes biochimiques et métaboliques sont expliqués. Pour une meilleure compréhension de leurs effets présumés positifs sur l'hôte, nous passons en revue les différentes études *in vivo* et *ex vivo* les plus prometteuses.

Lipides alimentaires bioactifs

Depuis quelques années, une forte émergence des produits nutraceutiques et des aliments fonctionnels est observée sur le marché. Considérant tout l'intérêt que portent les industries alimentaires et pharmaceutiques à ces produits, il va de soi que des lipides, natifs ou modifiés, soient admis comme nutraceutiques ou comme aliments bioactifs. Dans les laits bovin et humain, les acides gras polyinsaturés (AGPI), plus particulièrement les ω -6 (C18 :2, n-6 linoléique, AL) et les ω -3 (C18 :3, n-3 α -linoléique, ALN) sont présents en faibles concentrations ; des quantités de l'ordre de 1-3 % AL et de 0.5-2 % ALN sont présentes dans le lait bovin [6]. Des quantités respectives de l'ordre de 10,75 \pm 4,22 et de 0,35 \pm 0,05 % ont été rapportées dans le lait humain [7]. Ces acides gras ne sont pas synthétisés par l'homme ou par certains mammifères et sont, donc, apportés par l'alimentation.

Les lipides occupent une place très importante dans l'alimentation humaine, car ils constituent une source d'énergie importante. Les lipides alimentaires bioactifs diminuent l'accumulation du tissu adipeux abdominal et les taux de lipides dans le foie et le sérum. Cette régulation physiologique pourrait avoir une conséquence positive et directe sur certaines maladies liées aux problèmes d'excès en lipides, comme l'hypertension et le diabète de type 2. La régu

-lation est de type transcriptionnelle, touchant les métabolismes lipidique et glucidique [8].

Acides gras polyinsaturés

Les AGPI comportent 2 à 6 doubles liaisons et sont produits chez les animaux, les plantes et les microorganismes [9]. Ils sont classés en deux familles: Les acides gras oméga-3 se caractérisent par la position de la 1^{ère} double liaison qui se situe sur le 3^{ème} atome de carbone, à partir du radical méthyle, dont le plus intéressant est l'acide α -linoléique [10]. Les acides gras oméga-6, dont la 1^{ère} double liaison se situe sur le 6^{ème} atome de carbone, à partir du radical méthyle, sont représentés essentiellement par l'acide linoléique [10].

Il existe trois grands groupes d'acides gras alimentaires, ils ne sont pas inter-convertissables et servent de précurseurs pour la biosynthèse d'AGPI à travers une série d'étapes d'élongation et de désaturation de la chaîne, en l'occurrence les acides oléique, α -linoléique et linoléique [11].

-L'acide oléique (AO) a été également proposé comme un acide gras précurseur des isomères *trans* C18: 1 dans le rumen. Selner et Schultz [12] ont observé une augmentation des acides gras *trans* C18: 1 dans le lait de vaches nourries aux fourrages riches en AO. L'acide oléique dans le fourrage peut subir dans le rumen une hydrogénation, suivie d'une isomérisation en acides gras *trans* 18:1, avec des doubles liaisons en positions 6-16 de la chaîne de carbone, soit directement une hydrogénation en acide stéarique.

-L'acide α -linoléique (ALN) représente une proportion relativement élevée d'acides gras totaux dans certaines huiles végétales de lin, canola, colza, soja et noix [8]. C'est un acide gras essentiel qui contribue au développement du tissu cérébral et nerveux.

L'acide linoléique (AL) (**Fig. 1**) est le principal acide gras essentiel dans l'alimentation, et est symbolisé par les nombres 18:2 (n-6, n-9) pour indiquer qu'il a 18 carbones et deux liaisons éthyléniques situées sur les carbones 9 (n-9) et 12 (n-6). A 37°C, c'est un liquide (huile) qui ne se solidifie qu'à -12°C. En présence d'air, il s'oxyde rapidement. Son nom vient de l'huile de lin, mais il est abondant dans toutes les huiles végétales [13].

L'AL est l'acide gras le plus important parmi les AGPI. Il est incorporé dans les phospholipides qui constituent les membranes cellulaires, et aussi dans les lipoprotéines, plus particulièrement, les lipoprotéines de haute densité (HDL) [14]. AL et ALN peuvent être métabolisés *via* trois étapes successives $\Delta 6$ -désaturation, élongation et $\Delta 5$ -désaturation pour

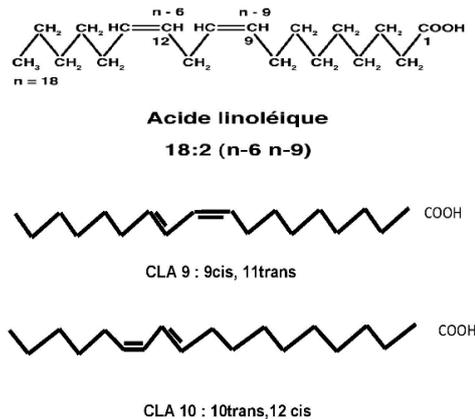


Fig. 1. L'acide linoléique et ses deux isomères majeurs

former, respectivement l'acide arachidonique (AAR, 20:4 n-6) et l'acide eicosapentaénoïque (EPA, 20:5 n-3). Ces derniers sont les précurseurs des prostaglandines et des leucotriènes. L'EPA est ensuite métabolisé en acide docosohexaénoïque (DHA, 22:6 n-3), acide gras extrêmement important dans le développement du système nerveux central [15].

Interaction probiotiques - acide linoléique

La possibilité d'utilisation des AGPI par les bactéries remonte aux années soixante où Kepler et Tove [16] ont pu identifier une isomérase spécifique de l'acide linoléique dans la bactérie du rumen *Butyrivibrio fibrisolvens*. A ce jour, d'autres bactéries isolées de l'intestin humain ont été trouvées capables de transformer l'acide linoléique : la plupart des souches sont des *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii*, des *P. freudenreichii* subsp. *shermanii* ou des bifidobactéries [17]. Certains acides gras peuvent inhiber ou stimuler la croissance des bactéries. En général, les AGPI, tels que les acides linoléique et linoléique ont un effet inhibiteur sur les bactéries. Gao *et al.* [18] ont observé que l'acide linoléique inhibe la croissance de *Bifidocaterium breve*, mais pas son isomère conjugué. Kankaanpaa *et al.*, [19] ont signalé que l'ajout d'AGPI, comme les acides linoléique, α -linoléique, arachidonique et docosahexaénoïque dans le milieu de croissance, affectent la composition cellulaire en lipides totaux de *Lactobacillus rhamnosus*, *L. casei* et *L. delbrueckii*. La stéréochimie des doubles liaisons dans les acides gras peut jouer un rôle important dans la croissance des microorganismes. Toutefois et selon Kankaanpaa [19], tous les acides gras libres riches en isomères *trans*, quelles que soit la longueur de la chaîne carbonée ou la position de la double liaison, ont la

capacité de promouvoir la croissance des Lactobacilles.

Gibson *et al.*, [20] ont proposé que la combinaison des AGPI à longue chaîne aux probiotiques pourrait être bénéfique aux nourrissons, car ils favorisent la colonisation des probiotiques dans le microbiote en améliorant leur adhésion aux cellules intestinales.

Les CLA : isomères conjugués d'acide linoléique

On regroupe sous l'appellation « acides linoléiques conjugués » ou *conjugated linoleic acid* (CLA), un groupe d'acides gras (octadécadiénoïques conjugués, c'est-à-dire à 18 atomes de carbone et deux doubles liaisons conjuguées (C18:2) de positions et de géométries variables qui sont produits par réarrangement prototropique (appelé aussi communément isomérisation) de l'acide linoléique (C18:2 *9cis, 12cis*). Les doubles liaisons sont positionnées d'une manière alternée sans qu'un groupement méthylène (-CH₂-) n'interrompe ces mêmes liaisons. De ce fait, tous les isomères sont appelés conjugués [2].

Les CLA possèdent tous la même composition chimique, mais ont des structures géométriques différentes (isomères). En comptant 14 positions ($\Delta 2,4$ à $\Delta 15,17$) et quatre combinaisons géométriques (*cis,cis, cis,trans, trans,cis, et trans,trans*), 56 isomères sont théoriquement possibles.

Actuellement, seule une vingtaine d'acides octadécadiénoïques conjugués ont été identifiés. Certains de ces isomères se trouvent plus particulièrement dans la viande de ruminants (bœuf, agneau) [21,22]. Les isomères les plus répandus (**Fig. 1**) sont le CLA *9cis,11trans* (CLA 9), aussi appelé acide ruménique (ARm) et le CLA *10trans,12cis* (CLA 10). Ils sont majoritaires dans les aliments consommés par l'homme et seraient les isomères CLA biologiquement actifs. Par exemple, l'acide linoléique (C18:2*9cis, 12cis*), à fortes concentrations dans les aliments, favorise la carcinogenèse chez les animaux de laboratoire ; alors que son isomère CLA 9 inhibe la carcinogenèse, même à des concentrations extrêmement basses. Or, ces deux acides gras ne se différencient que par la position et la configuration de leur double liaison [21]. A la différence de l'acide linoléique qui est essentiel [22], et dont les deux doubles liaisons sont séparées par deux liaisons simples, les CLA ont une seule liaison simple qui sépare les deux doubles liaisons.

Les CLA ne peuvent pas être synthétisés par le corps humain, même si de faibles concentrations de ces acides gras conjugués pourraient être retrouvées dans le sang et les tissus humains [23]. En revanche, les CLA ne sont pas considérés comme des acides gras essentiels [24]. Les effets physiologiques bénéfiques des CLA justifient leur utilisation comme nutra-ceutiques ou comme aliments fonctionnels. Plusieurs études ont porté sur l'incorporation des CLA dans plusieurs classes de lipides et sur leurs effets sur les fonctions physiologiques et métaboliques [22,25]. Chez le rat, les isomères CLA semblent être incorporés dans tous les tissus étudiés, à l'exception du cerveau. L'acide linoléique est incorporé dans les phospholipides, alors que, l'acide ruménique est préférentiellement stocké sous forme de lipides neutres, et ceci est vraisemblablement dû aux concentrations très élevées des tissus en acide linoléique qu'en acide ruménique [22].

Chez la souris et sur un mélange de neuf isomères CLA, seul l'acide ruménique est incorporé, en partie, dans les phospholipides membranaires, tandis que tous les autres isomères semblent être incorporés dans les triglycérides [26].

Les données disponibles sur l'apport quotidien en CLA varient largement entre les différents pays (15 à 440 mg/j). Hormis l'Australie (1000 mg/j), les apports journaliers universels estimés sont inférieurs à 500 mg/j, et sont plus élevés chez les hommes que chez les femmes. La prise en compte de la bioconversion endogène chez l'homme de l'acide vaccénique (C18:1 *11trans*) en acide ruménique par la Δ -9 désaturase à un taux d'environ 20% [27], pourrait modifier à la hausse la dose physiologique réelle du C18:2 *9cis, 11trans*. Ceci souligne l'intérêt d'augmenter les teneurs en CLA et également en acide vaccénique des aliments, ou d'ingérer des suppléments en CLA afin d'atteindre les taux thérapeutiques (3000 à 6000 mg/j) [28].

Sources de CLA

Les CLA comprennent un total de 28 isomères [29], les deux isomères, *9cis,11trans* et *10trans,12cis* ont été identifiés par chromatographie gazeuse sur colonne capillaire dans les huiles de maïs brutes et raffinées lors des mesures qualitatives et quantitatives [30]. L'isomère *9cis,11trans*, la principale forme alimentaire de CLA, représente 80% des CLA du lait [31].

Les principales sources naturelles (**Tableau I**) de CLA, pour les êtres humains, sont les produits de ruminants, tels que la viande, le lait et les autres produits laitiers qui en dérivent [32]. Ceci est dû à la présence de l'acide linoléique isomérase chez les bactéries du rumen qui catalyse l'isomérisation de l'acide linoléique en CLA [33].

Les produits laitiers fermentés contiennent des teneurs plus élevées en CLA, comparativement au lait non fermenté. Cependant, certains facteurs influencent leur taux en CLA, en particulier, la variabilité de la teneur en CLA du lait cru, le type et l'âge des cultures de démarrage (starters) utilisées. La présence de protéines de lactosérum et de lipides de différentes polarités influence également la formation des CLA dans les produits laitiers fermentés [34].

Les techniques de fabrication des fromages ont une influence sur leur contenu en CLA. En ce qui concerne les fromages fermentés, la quantité d'acide linoléique (précurseur des CLA) diminue quand les CLA augmentent [35]. Inversement, les isomères de l'acide oléique présentent une relation positive avec le contenu en CLA. Or, ces isomères constituent des intermédiaires lors de la bio-hydrogénation microbienne, de l'oxydation ou de l'isomérisation, des acides linoléique et α -linoléique. Le contenu en CLA augmente dans l'équivalent indien du yaourt (*dahi*), quand il est placé après une nuit à température ambiante [36].

Les huiles végétales sont considérées comme source potentielle des CLA. Les huiles de tournesol, de carthame et de lin, fabriquées par isomérisation alcaline [4], représentent ainsi de très bonnes sources de CLA [37]. Ces acides gras conjugués peuvent également être formés à la suite d'un traitement technologique, comme par exemple l'hydrogénation partielle ou la friture [38]. Il est important de noter que les CLA produits naturellement sont différents de ceux produits par voie synthétique [39].

Conversion de l'acide linoléique en CLA par les bactéries intestinales

Pendant plusieurs décennies, le métabolisme lipidique au niveau du côlon chez l'homme était expliqué par une simple extrapolation faite à partir des résultats obtenus sur le jus de rumen. Cependant, des études récentes ont largement aidé à la conception de protocoles expérimentaux, visant à élucider le métabolisme des acides gras des bactéries intestinales d'origine humaine.

Ce type de métabolisme au niveau du gros intestin est représenté essentiellement par des réactions d'hydratation et de bio-hydrogénation des doubles liaisons de la chaîne aliphatique des acides gras mono- et polyinsaturés [40].

Le métabolisme de l'acide linoléique par la microflore intestinale a été clairement démontré, plutôt chez le rat, et ce n'est que grâce aux travaux de Howard et Henderson que l'action de la microflore humaine a été, pour la première fois, confirmée.

Tableau I. Les CLA dans les aliments

Aliments	mg/g graisse	Aliments	mg/g graisse
Produits laitiers		Viande/ poisson	
Lait condensé	7,0	Agneau	5,8
Colby	6,1	Bœuf	
Matière grasse du beurre	6,1	hachée	4,3
Ricotta	5,6	Veau	2,7
Lait homogénéisé	5,5	Dinde	
Babeurre	5,4	hachée	2,6
Fromage fondu américain	5,0	Poulet	0,9
Mozarella	4,9	Porc	0,6
Yogurt nature	4,8	Jaune	
Yogurt Custard	4,8	d'œuf	0,6
Beurre	4,7	Saumon	0,3
Crème acide	4,6	Huiles végétales	
Cottage	4,5	Carthame	0,7
Yogurt à faible teneur en gras	4,4	Tournesol	0,4
Lait à 2% MG	4,1	Arachides	0,2
Cheddar médium	4,1	Olives	0,0
Crème glacée	3,6		
Parmesan	3,0		
Yogurt glacé	2,8		

Menon *et al.*, [37].

La bio-hydrogénation de l'AL par la microflore intestinale de l'homme (**Fig. 2**) se fait principalement par une conversion en acide ruménique, qui à son tour, est successivement hydrogéné en acide vaccénique (AV, C18:1 11*trans*), puis en acide stéarique (AS, C18:0). Alors que les bactéries responsables de la dernière conversion (AV en AS) restent encore inconnues chez l'homme, il est admis que le métabolisme de l'acide linoléique des bactéries intestinales de l'homme est identique à celui de la microflore du rumen [41-43].

Les enzymes des microorganismes du rumen réalisent une bio-hydrogénation des acides linoléique et α -linoléique, produisant de l'acide stéarique. Cette opération génère des intermédiaires et des sous-produits, parmi lesquels, plusieurs isomères posséd-

dant une ou deux doubles liaisons, dont les CLA [44]. La bio-hydrogénation *in vitro* par les microorganismes induit la formation de plusieurs isomères de position *trans*-monoènes, plutôt que la formation d'acide stéarique, comme précédemment postulé. Globalement, si les mammifères fabriquent des isomères *cis*, les bactéries intestinales fabriquent des isomères *trans* [45].

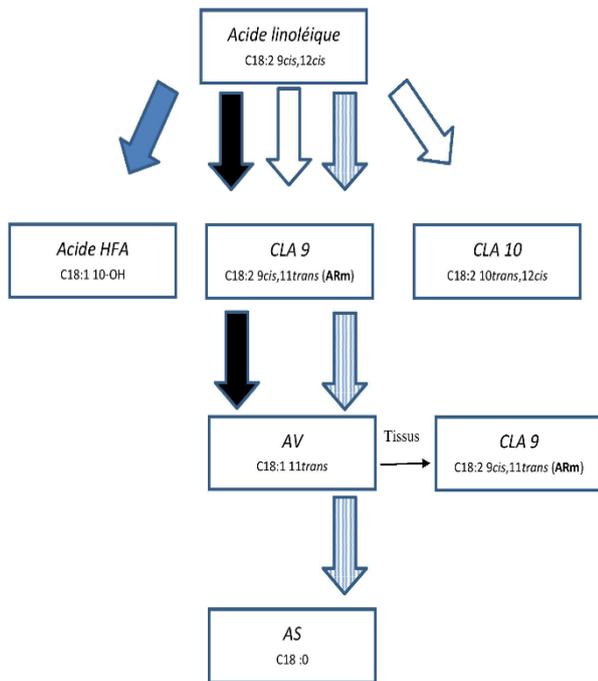


Fig. 2. Métabolisme de l'acide linoléique chez les bactéries fécales de l'homme

Devillard *et al.*, [42]

Les différentes flèches indiquent un métabolisme particulier chez différentes espèces bactériennes. CLA : Isomères conjugués d'acide linoléique. HFA : Hydroxy fatty acid ou acide gras hydroxylé. ARm : acide ruménique.

Les principales souches de bactéries identifiées pouvant synthétiser le CLA 9*cis*,11*trans* sont les bactéries du rumen, telles que *Butyrivibrio fibrisolvens*, des cultures de bactéries lactiques du lait appartenant aux genres *Lactococcus*, *Lactobacillus* et *Streptococcus* et des bactéries lactiques (*Lactobacillus plantarum*; *Bifidobacterium breve*; *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *freudenreichii* et subsp. *shermanii*...) provenant du tractus gastro-intestinal humain [46].

Des souches de *Lactobacillus acidophilus* possédant une isomérase fonctionnelle (EC 5.3.1.5, liée à la membrane bactérienne et ayant une affinité absolue au 9*cis*,12*cis* diène à groupement carboxyle libre), ont été utilisées pour produire des CLA [43]. La quantité de produit récupérée (14mg) et le taux d'isomérisation (<20%) sont très faibles [43]. Très

récemment, Song *et al.*, [5] ont isolé une souche lactique *Lactobacillus pentosus* JBCC105676 (isolée de Geot-Gal : une préparation hypersalée à base de produits de mer) ayant un taux de conversion de 106%, soit 638µg/mL d'isomère ARm à partir de 600µg/mL AL. Les résultats obtenus dans cette étude laissent donc supposer que des bactéries probiotiques puissent permettre la préparation de plusieurs grammes d'ARM. Avant cette découverte, *Lactobacillus acidophilus* a été jugée la plus efficace dans la production de CLA dans les laits fermentés [4]. La production de CLA chez *L. acidophilus* s'est révélée, d'une part souche-dépendante [41] et, d'autre part améliorée par la présence de fructo-oligosaccharides (FOS) dans le yaourt préparé à partir de la poudre de lait écrémé [47]. Il s'avère que la seule présence des FOS n'avait pas d'incidence sur la teneur en CLA 9*cis*,11*trans* dans le même type de yaourt ; et qu'il fallait la présence de *L. acidophilus* pour observer une augmentation de la teneur en cet isomère.

Récemment, Palla *et al.*, [34] ont révélé, pour la première fois, que des souches de levures de bière *Saccharomyces cerevisiae* sont aussi capables de produire (dans le pain !) les CLA, représentés majoritairement par l'isomère 10*trans*,12*cis* (plus de 600mg/100g de lipides totaux).

Production *in vivo* de CLA par des bactéries probiotiques sélectionnées

Peu de travaux ont pu reproduire *in vivo* le pouvoir de production de CLA et concrétiser leur effet thérapeutique, en utilisant des souches déjà sélectionnées comme étant potentiellement productrices *in vitro* de ces isomères conjugués. L'Université des Femmes de Séoul (Corée du Sud) détient, jusqu'à présent, la première publication officielle sur la possibilité qu'une souche probiotique (1.10^{12} UFC/j) puisse coloniser les intestins de l'homme (après une semaine d'administration) et produise des quantités significatives de CLA [3].

Cette souche probiotique de *Lactobacillus rhamnosus* PL60 d'origine humaine (selles de bébés) a aussi montré un effet anti-obésité chez la souris [48]. En effet, l'administration (1.10^7 ou 10^9 UFC/j) de PL60 pendant 8 semaines à des souris rendues obèses avec un régime hypercalorique a entraîné, à la fois, une diminution du gain de poids et de la stéatose hépatique. Ces effets physiologiques ont été attribués au pouvoir de production de CLA chez cette souche. Dans une autre publication confirmative, Lee *et al.*, [49] ont rapporté que l'effet anti-obésité observé chez des souris obèses (diminution significative du poids, de la glycémie et des niveaux

sériques de leptine) était dû à la production de l'isomère CLA 10*trans*,12*cis* par *L. rhamnosus* PL60. Les travaux de Yahla *et al.*, [50], ont rapporté que la souche probiotique d'origine humaine *L. rhamnosus* LbRE-LSAS et la souche probiotique *B. lactis* subsp. *Animalis* Bb12 étaient toutes deux capables de produire *in vitro* et *in vivo* les CLA. Administrées pendant 8 semaines et séparément aux rats Wistar, les deux souches probiotiques révélèrent une action anti-obésité chez les rats rendus obèses par un régime hypercalorique. Les résultats suggèrent que d'autres isomères CLA, outre l'isomère CLA 10*trans*,12*cis*, pourraient être aussi impliqués dans l'expression de l'effet positif observé. En effet, chez les rats recevant un régime hyper-gras et la souche *L. rhamnosus* LbRE-LSAS, la concentration de l'isomère CLA 10*trans*,12*cis* était 5-fois plus élevée, comparée au résultat obtenu *in vitro*.

Effets physiologiques et métaboliques des CLA

De nombreuses études sur les effets physiologiques et métaboliques des CLA ont été réalisées *in vitro*, mais celles ayant retenu le plus d'attention étaient les études réalisées *in vivo* sur l'animal. Des études chez l'Homme ont été réalisées avec des CLA synthétiques ou des mélanges de CLA ; ceci ne pourrait guère aider à établir des évidences scientifiques relatives à leur effet santé [31,32].

Effet anti-obésité

Les effets des CLA sur l'obésité sont variables selon l'espèce animale [51]. Cependant, l'effet anti-obésité a été attribué à l'isomère CLA 10*trans*,12*cis* [50,52]. Les mécanismes cellulaires impliqués dans l'effet bénéfique des CLA sur l'obésité ne sont pas clairement établis (Fig. 3). L'ensemble des études *in vitro*, menées sur des lignées pré-adipocytaires ou sur des cultures primaires de pré-adipocytes a montré que l'isomère CLA 10*trans*,12*cis* réduit l'entrée des acides gras *via* une forte inhibition de l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL). Cet isomère diminue aussi l'entrée du glucose et la voie de la lipogénèse (diminution de la stéaroyl-CoA désaturase 1) [53]. Différents travaux ont rapporté également que le stockage lipidique dans les adipocytes pourrait aussi être limité par une augmentation de la lipolyse et de l'oxydation des acides gras par les CLA [50,54]. En outre, l'isomère CLA 10*trans*,12*cis* inhibe le processus de différenciation adipocytaire *via* une diminution de l'expression du *Peroxisome proliferator-activated receptor* PPAR γ [55]. Ainsi, les multiples effets sur la différenciation et le métabolisme adipocytaire concourent à limiter le stockage lipidique adipocytaire.

Des études *in vitro* suggèrent que l'isomère CLA 10*trans*,12*cis* provoque une apoptose des pré-adipocytes [54].

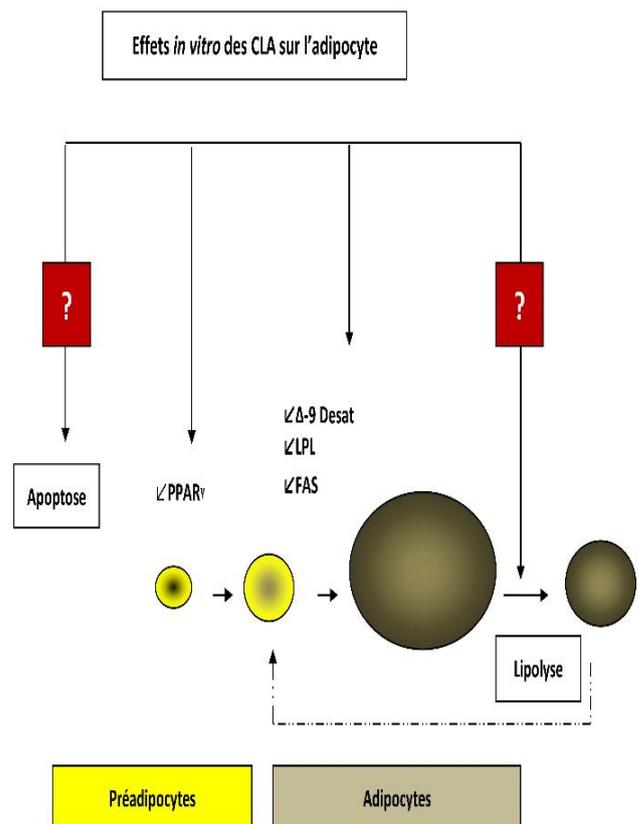


Fig. 3. Multiples cibles de l'isomère CLA 10*trans*,12*cis* sur la différenciation et le métabolisme de l'adipocyte

Pariza *et al.*, [32]

Δ -9 Désat : Δ -9 désaturase, LPL : Lipoprotéine Lipase, FAS : synthase des acides gras (Fatty acid Synthase), PPAR γ : Récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes γ (peroxisome proliferator-activated receptor).

Toutefois, les résultats *in vivo* ne plaident pas en faveur de cet effet apoptotique puisque le nombre d'adipocytes reste identique chez le rat [56]. Il est important de noter qu'il n'existe pas de consensus sur un effet bénéfique des CLA sur le contrôle de la masse grasse chez l'homme [54].

Propriétés hypocholestérolémiantes

Les études réalisées chez l'Homme rapportant les effets des CLA (supplémentation de \sim 3200 mg/j de 50:50 du mélange CLA 9*cis*,11*trans* et CLA 10*trans*,12*cis* ou le CLA 10*trans*,12*cis* seul) sur les concentrations du cholestérol sous ses différentes formes et publiées jusqu'en 2021 demeurent controversées et révèlent, soit un effet positif non significatif, soit aucun effet. Néanmoins, les premières observations positives sur l'effet hypocholestérolémiant de l'isomère CLA 10*trans*,12*cis* ont été

rapportées dans certains travaux chez le hamster [57] ou le rat [56]. Le mécanisme par lequel les CLA sont considérés avoir un effet hypocholestérolémiant réside dans le fait qu'ils répriment le transport (l'absorption) du cholestérol de l'intestin, en réponse à un effet préalable bloqueur de l'activité de l'acyl coenzyme A: cholestérol acyltransférase (ACAT) intestinale [23,57]. De plus, sachant que l'acide linoléique et les acides gras insaturés de type ω 3 pourraient moduler l'expression du gène CD36 (Cluster de différenciation-36) sur la surface cellulaire des macrophages, les globules blancs ont aussi servi de modèle pour mieux appréhender le métabolisme du cholestérol en présence de CLA.

L'étude de Ringseiss [26], réalisée sur des macrophages de souris, a montré que la présence à la fois de CLA de types *9cis,11trans* et *10trans,12cis* réduisaient l'accumulation du cholestérol. Cette observation a été expliquée par une élévation de l'expression du CD36 et de l'ABCA1 (*ATP binding cassette protein A1*). Le métabolisme du cholestérol et les influx et les efflux de lipides dans les macrophages sont aussi contrôlés par les récepteurs PPAR γ [58]. Il semblerait que les activateurs de type PPAR γ sont susceptibles de réduire l'accumulation de cholestérol dans les macrophages grâce à l'activation des gènes impliqués dans l'homéostasie du cholestérol [32].

Propriétés antidiabétiques et immunomodulatrices

Une étude chez le rat *Zucker*, un modèle animal utilisé pour étudier le diabète de type 2, a révélé que 1,5% (p/p) de CLA (mélange d'isomères) régule l'hyperinsulinémie et l'hyperglycémie après 14 jours de traitement [54]. Dans une étude récente de Cordoba-Chacon *et al.*, [59], l'incorporation de l'isomère CLA *10trans,12cis*, dans un régime pauvre en gras, chez des souris adultes, régule la glycémie, mais entraîne une résistance à l'insuline et ceci en réponse à la perte drastique de masse grasse.

Les CLA moduleraient la production d'interleukines (IL), hormones du système immunitaire chargées de la communication entre les lymphocytes et impliquées dans la régulation de la réponse immunitaire. *In vitro*, les CLA augmentent l'activité cytotoxique et la prolifération des lymphocytes ainsi que l'activité bactéricide des macrophages, mais diminuent la production IL-2 par les lymphocytes et l'activité phagocytaire des macrophages [60].

Effets anti-athérosclérotique et anti-cancérigène

Plusieurs études chez les animaux ont montré que les CLA présentent un effet antiathérogène. En effet, des

régimes riches en CLA (généralement un mélange d'isomères ou l'acide ruménique seul) administrés à des lapins provoquent une diminution de la triglycéridémie et du LDL-Cholestérol, ainsi qu'une réduction significative des dépôts athéromateux et de l'athérosclérose préétablie [61]. Par ailleurs, il a été rapporté que la consommation de CLA inhibe l'initiation de la cancérogénèse [32] et de la tumorigénèse [33]. Selon des données récentes, le CLA *9cis,11trans* empêche la prolifération des cellules cancéreuses mammaires [31]. Toutefois, d'autres isomères de CLA semblent posséder un effet puissant contre la propagation des cellules cancéreuses du côlon [61].

Effet antimicrobien des acides linoléique, α -linoléique et des CLA

Les acides linoléique et α -linoléique ont montré une activité bactéricide envers *L. monocytogenes*. Ces deux acides gras diminuent la capacité invasive de ce pathogène [62]. L'acide linoléique libre semble être susceptible d'inhiber la croissance des bactéries de rumen productrices de CLA [63]. La même sensibilité pourrait être observée sur la flore intestinale du tube digestif humain. C'est pourquoi, la production de CLA à partir de l'acide linoléique par les bactéries intestinales est aussi considérée comme un mode de détoxification bactérienne [42, 50].

Il a été suggéré que les acides gras exercent leur action antimicrobienne au niveau de la membrane cytoplasmique. Par conséquent, l'activité antimicrobienne d'AL est l'une des difficultés dans le développement à grande échelle de CLA bactériens, étant donné qu'une concentration élevée en acide linoléique, ou des conditions de culture aérobies, inhibent la bio-hydrogénation de l'acide linoléique [63].

Conclusion

Les mécanismes qui régissent les nombreux effets physiologiques des CLA ne sont pas encore bien clairs, ce qui représente une question cruciale puisque les CLA sont déjà vendus comme suppléments diététiques pour l'homme. Par ailleurs, l'interprétation des résultats d'études sur les CLA reste difficile, puisque la plupart sont réalisées en utilisant un mélange commercial de produits d'isomérisation de l'acide linoléique, composé principalement des isomères CLA *9cis,11trans* et le CLA *10trans,12cis*, et non pas avec des isomères purifiés. De plus, des effets controversés sont observés avec l'isomère pur CLA *10trans,12cis*, ce qui évoque la nécessité d'effectuer plus d'études avec

des doses bien précises. Les seules données prometteuses sont obtenues sur l'animal, alors que les effets des CLA d'origine bactérienne sur la santé restent encore un domaine à découvrir.

Conflit d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- Gupte PA., Giramkar SA., Bhalerao SS. Influence of socio-economic status on lifestyle preferences contributing to childhood obesity: A cross-sectional study. *Med J DY Patil Vidyapeeth* 2022 (sous presse).
- Ha YL., Grimm NK., Pariza MW. Anticarcinogens from fried ground beef: heat-altered derivatives of linoleic acid. *Carcinogenesis* 1987;8(12): 1881-7.
- Lee K., Lee Y. Production of c9, t11- and t10, c12-conjugated linoleic acids in humans by *Lactobacillus rhamnosus* PL60. *J Microbiol Biotechnol* 2009;19: 1617-9.
- Aneja RP., Murthi TN. Conjugated linoleic acid contents of Indian curds and ghee. *Indian J Dairy Sci* 1990;43: 231-8.
- Song NE., Kim NJ., Kim YH., Baik SH. Probiotic Properties of Lactic Acid Bacteria with High Conjugated Linoleic Acid Converting Activity Isolated from Jeot-Gal, High-Salt Fermented Seafood. *Microorganisms* 2021;9(11): 2247.
- Yener S., Pacheco-Pappenheim S., Heck JM., van Valenberg HJ. Seasonal variation in the positional distribution of fatty acids in bovine milk fat. *J Dairy Sci* 2021;104(12): 12274-85.
- Siziba LP., Lorenz L., Brenner H., Carr P., Stahl B., Mank M. et al. Changes in human milk fatty acid composition and maternal lifestyle-related factors over a decade: A comparison between the two Ulm birth cohort studies. *Br J Nutr* 2021; 126(2): 228-35.
- Noce A., Di Lauro M., Di Daniele F., Pietroboni Zaitseva A., Marrone G. et al. Natural Bioactive Compounds Useful in Clinical Management of Metabolic Syndrome. *Nutrients* 2021;13(2): 630.
- Gorissen L., Raes K., Weckx S., Dannenberger D., Leroy F., De Vuyst L., De Smet S. Production of conjugated linoleic acid and conjugated linolenic acid isomers by *Bifidobacterium* species. *Appl Microbiol Biotechnol* 2010;87(6): 2257-66.
- Bougnoux P., Giraudeau B., Couet C. Diet, cancer, and the lipidome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(3): 416-21.
- Martinez M., Ichaso N., Setien F., Durany N., Qiu X., Roesler W. The $\Delta 4$ -desaturation pathway for DHA biosynthesis is operative in the human species: Differences between normal controls and children with the Zellweger syndrome. *Lipids Health Dis* 2010;9(1): 98.
- Selner DR., Schultz LH. Effects of feeding oleic acid or hydrogenated vegetable oils to lactating cows. *J Dairy Sci* 1980;63(8): 1235-41.
- Raisonnier A. Structures biologiques. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. 2010 ; 110-28.
- Wijendran V., Hayes KC. Dietary n-6 and n-3 fatty acid balance and cardiovascular health. *Annu Rev Nutr* 2004;24: 597-615.
- Wall R., Paul Ross R., Fitzgerald GF., Stanton C. Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutr Rev* 2010;68(5): 280-9.
- Kepler CR., Tove SB. Biohydrogenation of unsaturated fatty acids III. Purification and properties of a linoleate $\Delta 12$ -cis, $\Delta 11$ -trans-isomerase from *Butyrivibrio fibrisolvens*. *J Biol Chem* 1967;242(24): 5686-92.
- Mei Y., Chen H., Yang B., Zhao J., Zhang H., Chen W. Linoleic Acid Triggered a Metabolomic Stress Condition in Three Species of Bifidobacteria Characterized by Different Conjugated Linoleic Acid-Producing Abilities. *J Agric Food Chem* 2021;69(38): 11311-21.
- Gao H., Yang B., Stanton C., Ross RP., Zhang H., Chen H. Linoleic acid induces different metabolic modes in two *Bifidobacterium breve* strains with different conjugated linoleic acid-producing abilities. *LWT* 2021;142: 110974.
- Kankaanpää P., Yang B., Kallio H., Isolauri E., Salminen S. Effects of polyunsaturated fatty acids in growth medium on lipid composition and on physicochemical surface properties of lactobacilli. *Appl Environ Microbiol* 2004;70(1): 129-36.
- Gibson RA., Barclay D., Marshall H., Moulin J., Maire JC., Makrides M. Safety of supplementing infant formula with long-chain polyunsaturated fatty acids and *Bifidobacterium lactis* in term infants: a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2009;101(11): 1706-13.
- Joseph SV., Jacques H., Plourde M., Mitchell PL., McLeod RS., Jones PJH. Conjugated Linoleic Acid Supplementation for 8 Weeks Does Not Affect Body Composition, Lipid Profile, or Safety Bio-

- markers in Overweight, Hyperlipidemic Men. *J Nutr* 2011;141: 1286-91.
22. Özer CO., Kiliç B. Optimization of pH, time, temperature, variety and concentration of the added fatty acid and the initial count of added lactic acid Bacteria strains to improve microbial conjugated linoleic acid production in fermented ground beef. *Meat Sci* 2021;171: 108303.
 23. Lin TY., Lin CW., Lee CH. Conjugated linoleic acid concentration as affected by lactic cultures and added linoleic acid. *Food Chem* 1999;67(1): 1-5.
 24. Panghyová E., Kačénová D., Hajdušková S., Matulová M., Kiss E. Influence of free linoleic acid on the fatty acids profile of fermentation by selected probiotic bacteria. *J Food Nutr Res* 2006;45(4): 159-65.
 25. Banni S., Carta G., Angioni E., Murru E., Scanu P., Melis MP. Distribution of conjugated linoleic acid and metabolites in different lipid fractions in the rat liver. *J Lipid Res* 2001;4: 1056-61.
 26. Ringseis R., Wen G., Saal D., Eder K. Conjugated linoleic acid isomers reduce cholesterol accumulation in acetylated LDL-induced mouse RAW264.7 macrophage-derived foam cells. *Lipids* 2008;43: 913-23.
 27. Ha JK., Lindsay RC. Method for the quantitative analysis of volatile free and total branched-chain fatty acids in cheese and milk fat. *J Dairy Sci* 1990;73: 1988-99.
 28. Fleck AK., Hucke S., Teipel F., Eschborn M., Janoschka C., Liebmann M. Dietary conjugated linoleic acid links reduced intestinal inflammation to amelioration of CNS autoimmunity. *Brain* 2021;144(4): 1152-66.
 29. Haghghatdoost F., Hariri M. Effect of conjugated linoleic acid supplementation on serum leptin concentration: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Target* 2018; 18: 185-93.
 30. Collomb M., Bisig W., Bütikofer U., Sieber R., Bregy M., Etter L. Seasonal variation in the fatty acid composition of milk supplied to dairies in the mountain regions of Switzerland. *Dairy Sci Technol* 2008;88: 631-47.
 31. Zeng Y., Liu P., Yang X., Li H., Li H., Guo Y. The dietary c9, t11-conjugated linoleic acid enriched from butter reduces breast cancer progression *in vivo*. *J Food Biochem* 2020;44(4): e13163.
 32. Pariza MW., Park Y., Cook ME. The biologically active isomers of conjugated linoleic acid. *Prog Lipid Res* 2001;40: 283-98.
 33. Chin SF., Liu W., Storkson JM., Ha YL., Pariza MW. Dietary sources of conjugated dienoic isomers of linoleic acids, a newly recognized class of anticarcinogens. *J Food Compos Anal* 1992;5: 185-97.
 34. Palla M., Conte G., Grassi A., Esin S., Serra A., Mele M. Novel Yeasts Producing High Levels of Conjugated Linoleic Acid and Organic Acids in Fermented Doughs. *Foods* 2021;10(9): 2087.
 35. Emlek BO., Özbey A. Effect of linoleic acid addition on the cis9-trans11-conjugated linoleic acid content of kefir. *Gida* 2021;46(4): 895-902.
 36. Lin H., Boylston TD., Chang MJ., Luedecke LO., Shultz TD. Survey of the conjugated linoleic acid contents of dairy products. *J Dairy Sci* 1995;78: 2358-65.
 37. Menon S., Jain S., Nagpal R., Kumar M., Mohania D., Yadav D. Immunomodulatory Potential of Conjugated Linolenic Acid. In: Watson R, Zibadi S, Preedy V, editors, *Dietary Components and Immune Function, Nutrition and Health*, Humana Press: Totowa, NJ; 2010;216-26.
 38. Park J., Choi J., Kim DD., Lee S., Lee B., Lee Y. Bioactive lipids and their derivatives in biomedical applications. *Biomol Ther* 2021;29(5): 465.
 39. Berdeaux O., Voinot L., Angioni E., Juaneda P., Sebedio JL. A simple method of preparation of methyl *trans*-10, *cis*-12 and *cis*-9, *trans*-11-Octadecadienoates from methyl linoleate. *J Am Oil Chem Soc* 1998;75(12): 1749-55.
 40. Kim YJ., Liu RH. Increase of conjugated linoleic acid content in milk by fermentation with lactic acid bacteria. *J Food Sci* 2002;67: 1731-7.
 41. Hoyles L., Wallace RJ. Gastrointestinal Tract: Intestinal Fatty Acid Metabolism and Implications for Health. In: Timmis KN, editors, *Handbook of Hydrocarbon and Lipid Micro-biology*, Berlin, Heidelberg: Springer 2010; 3119-32.
 42. Devillard E., McIntosh FM., Duncan SM., Wallace RJ. Metabolism of linoleic acid by human gut bacteria: Different routes for biosynthesis of conjugated linoleic acid. *J Bacteriol* 2007;189: 2566-70.
 43. Lin TY., Lin CW., Wang YJ. Production of conjugated linoleic acid by enzyme extract of *Lactobacillus acidophilus* CCRC 14079. *Food Chem* 2003;83: 27-31.
 44. Wallace RJ., McKain N., Shingfield KJ., Devillard E. Isomers of conjugated linoleic acids are synthesized via different mechanisms in ruminal digesta and bacteria. *J Lipid Res* 2007;48: 2247-54.
 45. Mosley EE., McGuire MK., Williams JE., McGuire MA. *Cis*-9,*trans*-11 Conjugated linoleic acid is

- synthesized from vaccenic acid in lactating women. *J Nutr* 2006;136: 2297-2301.
46. Wang J., Li H., Meng X., Tong P., Liu X. Biosynthesis of c9, t11-conjugated linoleic acid and the effect on characteristics in fermented soy milk. *Food Chem* 2022;30(360): 130866.
 47. Lin TY. Influence of lactic cultures, linoleic acid and fructo oligosaccharides on conjugated linoleic acid concentration in non-fat set yoghurt. *Aust J Dairy Technol* 2003;58: 11-4.
 48. Lee HY., Park JH., Seok SH., Baek MW., Kim DJ., Lee KE. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1761(7): 736-44.
 49. Lee K., Paek K., Lee HY., Park JH., Lee Y. Anti-obesity effect of *trans*-10, *cis*-12- conjugated linoleic acid-producing *Lactobacillus plantarum* PL62 on diet-induced obese mice. *J Appl Microbiol* 2007;103: 1140-6.
 50. Yahla I., Ziar H., Benali M., Riazi A. Bacterial Conjugated Linoleic Acid Effect on Hepatic and Adipose Tissues of High-Fat diet-Induced Obese Rat. *S Asian J Exp Biol* 2016;6(4): 143-9.
 51. Sandri EC., Harvatine KJ., Oliveira DE. *Trans*-10, *cis*-12 conjugated linoleic acid reduces milk fat content and lipogenic gene expression in the mammary gland of sows without altering litter performance. *Br J Nutr* 2020;123(6): 610-8.
 52. Yeganeh A., Zahradka P., Taylor CG. *Trans*-10,*cis*-12 conjugated linoleic acid (t10-c12 CLA) treatment and caloric restriction differentially affect adipocyte cell turnover in obese and leanmice. *J Nutr Biochem* 2017;(12)49: 123-32.
 53. Piccinin E., Cariello M., Moschetta A. Lipid metabolism in colon cancer: role of liver X receptor (LXR) and stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1). *Mol Asp Med* 2021;78: 100933.
 54. Pipoyan D., Stepanyan S., Beglaryan M., Molinari R. The Effect of Trans Fatty Acids on Human Health: Regulation and Consumption Patterns. *Foods* 2021;10(10): 2452.
 55. Granlund L., Juvet L., Pedersen J., Nebb H. *Trans*10, *cis*12 conjugated linoleic acid prevents triacylglycerol accumulation in adipocytes by acting as a PPAR gamma modulator. *J Lipid Res* 2003;44: 1441-52.
 56. May KS., den Hartigh LJ. Modulation of Adipocyte Metabolism by Microbial Short-Chain Fatty Acids. *Nutrients* 2021;13(10): 3666.
 57. Lam CK., Chen J., Cao Y., Yang L., Wong YM., Yeung SY. Conjugated and non-conjugated octadecaenoic acids affect differently intestinal acyl coenzyme A: Cholesterol acyltransferase activity. *Atherosclerosis* 2008;198(1): 85-93.
 58. Bruen R., Fitzsimons S., Belton O. Athero-protective effects of conjugated linoleic acid. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83(1): 46-53.
 59. Cordoba-Chacon J., Sugasini D., Yalagala PCR., Tummala A., White ZC., Nagao T. Tissue-dependent effects of *cis*-9,*trans*-11- and *trans*-10,*cis*-12-CLA isomers on glucose and lipid metabolism in adult male mice. *J Nutr Biochem* 2019;67: 90-100.
 60. LeDoux M., Laloux L., Fontaine JJ., Carpentier YA, Chardigny JM., Sébédio JL. Rumenic acid significantly reduces plasma levels of LDL and small dense LDL cholesterol in hamsters fed a cholesterol- and lipid-enriched semi-purified diet. *Lipids* 2007;42(2): 135-41.
 61. Basak S., Duttaroy AK. Conjugated linoleic acid and its beneficial effects in obesity, cardiovascular disease, and cancer. *Nutrients* 2020; 12(7): 1913.
 62. Lillebæk EM., Nielsen SL., Thomasen RS., Færgeman NJ., Kallipolitis BH. Antimicrobial medium-and long-chain free fatty acids prevent PrfA-dependent activation of virulence genes in *Listeria monocytogenes*. *Res Microbiol* 2017; 168(6): 547-57.
 63. Srivastava A., Kumar S., Tyagi A., Shrivastava N., Varma A., Tyagi AK. *Butyrivibrio fibrisolvens* F7 dietary supplementation increases levels of *cis* 9-*trans*11 conjugated linoleic acid in gut and adipose tissue in mice. *Curr Res Biotechnol* 2021; 1(3): 300-7.