

Acides gras polyinsaturés et cancer colorectal

L'incidence et la mortalité par cancer colorectal (CCR) restent élevées en France. Les thérapeutiques, pas toujours efficaces, entraînent souvent des effets indésirables. Les acides gras polyinsaturés (AGPI) ont des effets importants dans l'inflammation, l'immunomodulation ou l'apoptose.

Le rôle des AGPI n-3 dans le CCR, bien décrit dans des modèles cellulaires et animaux, suggère qu'ils pourraient intervenir à plusieurs étapes de la cancérogenèse colorectale. Les données épidémiologiques et cliniques, moins nombreuses, ont conforté ces hypothèses, montrant une amélioration de l'efficacité et/ou de la tolérance de la chimiothérapie quand elle est administrée avec des AGPI n-3.

Vanessa Cottet.

CHU de Dijon-CIC-EC INSERM1432, INSERM UMR1231 « Lipides, Nutrition, Cancer »
7 boulevard Jeanne d'Arc BP 87 900 – 21 079 Dijon Cedex
vanessa.cottet@u-bourgogne.fr – 03.80.39.34.87

INTRODUCTION

L'incidence du cancer colorectal (CCR) (43 068 nouveaux cas en France en 2015, données InVS-INCa) et la mortalité (17 833 décès par CCR) sont élevées en France et dans les pays développés en général. Malgré des progrès dans le dépistage et le développement de nouveaux traitements, les options thérapeutiques disponibles ne sont pas toujours efficaces et entraînent souvent des effets indésirables. Il est donc indispensable de définir des moyens de prévention et d'améliorer les thérapeutiques. L'étiologie du CCR est un processus multifactoriel, lié à la fois à des facteurs environnementaux et de mode de vie, comme l'alimentation mais aussi à des facteurs génétiques (mutations d'oncogènes spécifiques et/ou de gènes suppresseurs de tumeurs). Il est aujourd'hui bien admis que 30 à 70 % des formes sporadiques de CCR sont liés à la nutrition (alimentation et activité physique), facteur sur lequel il est possible d'agir.

LES ACIDES GRAS POLYINSATURÉS

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) n-3 et n-6 sont des lipides bioactifs qui présentent une grande variété de produits dérivés. Ils possèdent des propriétés pro- et anti-apoptotiques, jouent un rôle important dans l'inflammation, ou modulent les réponses immunitaires. Les AGPI et leurs métabolites affectent sans doute beaucoup d'autres processus encore inconnus et font donc l'objet d'un intérêt croissant. En particulier, les données de la littérature s'accumulent pour démontrer l'utilité thérapeutique des AGPI dans le CCR.

Parmi les AGPI, les acides α -linoléique (ALA, 18:3 n-3) et linoléique (LA, 18:2 n-6) sont des acides gras dits « essentiels », indispensables pour les processus

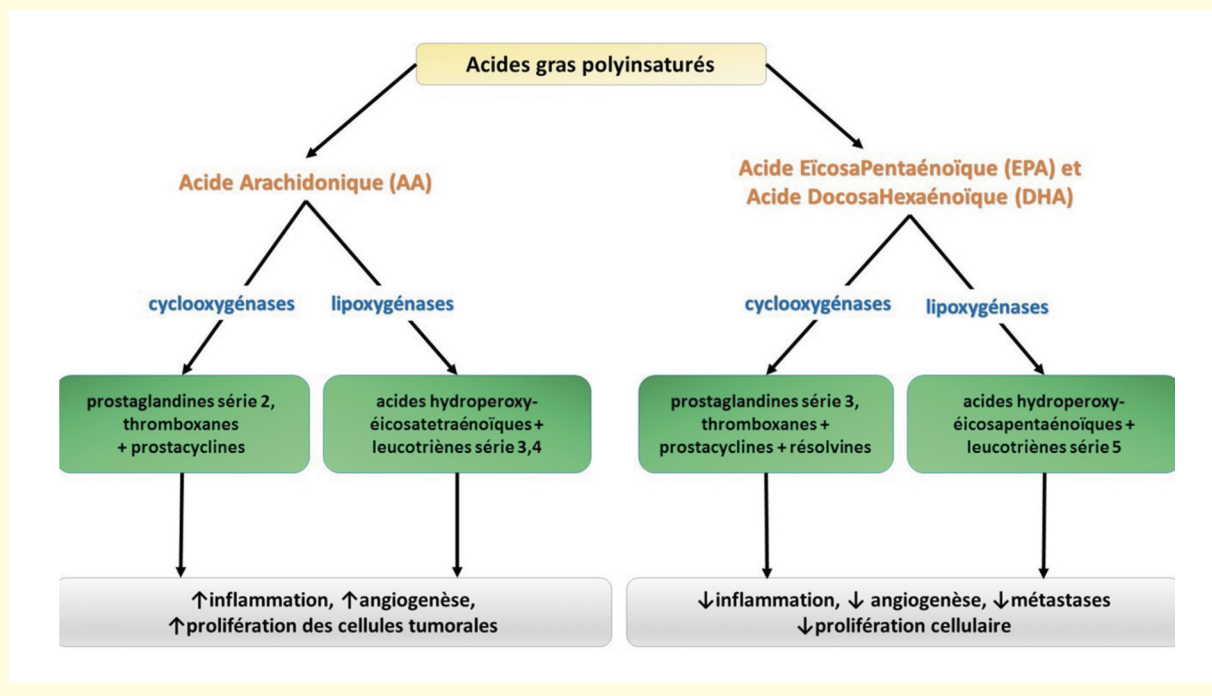
biologiques. Le corps humain ne possédant pas les enzymes pour leur synthèse, ces AGPI doivent donc être apportés par l'alimentation. Ce sont de plus les précurseurs d'AGPI à longues chaînes. Or, l'efficacité des transformations enzymatiques reste faible et variable d'un individu à l'autre. L'Homme peut facilement métaboliser le LA pour former l'acide arachidonique (AA, 20:4 n-6). En revanche, la production endogène des AGPI n-3, notamment les acides eicosapentaénoïque (EPA, 20:5 n-3) et docosahexaénoïque (DHA, 22:6 n-3) à partir de l'ALA est si faible chez l'Homme et dépendante de son état physiologique que l'EPA et le DHA sont également considérées comme « essentiels » et doivent être apportés par l'alimentation, principalement de la consommation de poissons gras d'eau froide (saumon, maquereau...).

Les AGPI ont une grande importance biologique, avec un rôle dans la structure des membranes phospholipidiques et dans des fonctions comme la signalisation cellulaire et le métabolisme lipidique. Physiologiquement, les AGPI sont intégrés dans les membranes lipidiques et peuvent être libérés des phospholipides membranaires par la famille d'enzymes phospholipase A2.

Ils sont ensuite métabolisés par différentes voies (Capra 2015 ; Powell 2015) (**Figure 1**) :

- i. la voie des cyclooxygénases (COX), active avec les AGPI n-3 et n-6, pour la synthèse des prostanoides : prostaglandines (PG), prostacyclines et thromboxanes ;

Figure 1 : Effets compétitifs des produits des acides gras polyinsaturés. D'après Lenihan-Geels G. (2016)



- ii. la voie des lipooxygénases (LOX) qui convertissent l'AA en lipoxines et leucotriènes. Avec les COXs, les LOXs produisent également les protectines, marésines et résolvines à partir des AGPI n-3 ;
- iii. la voie du cytochrome P450 (Cyp450) qui catalyse la conversion des AGPI n-3 et n-6 en acides époxyéicosatriénoïques (EETs). Avec d'autres enzymes, le Cyp450 participe à la synthèse de dérivés d'AGPI, produisant notamment des acides hydroxyéicosatétranoïques (HETEs) biologiquement actifs ;
- iv. les AGPI peuvent également subir des oxydations non-enzymatiques produisant des isoprostanes et isofuranes, molécules également très actives (Galano 2015).

Le rapport entre les AGPI n-6 et n-3 est important, étant donné qu'ils partagent les mêmes voies biochimiques et sont en compétition pour différentes enzymes, créant des déséquilibres. L'ALA, précurseur des AGPI n-3 et les dérivés d'AGPI n-3 (par exemple, PGE3) sont liés à la réponse anti-inflammatoire et peuvent même avoir des propriétés anticancéreuses. Le précurseur des AGPI n-6, le LA, et les métabolites dérivés de l'AA, tels que les PGE2, sont au contraire associés à la réponse pro-inflammatoire, ainsi qu'à l'initiation et la progression de la cancérogenèse colorectale. La progression du cancer semble être influencée par le ratio n-6/n-3 dans l'alimentation, plutôt que par leur apport propre pris isolément.

Cependant, un nombre croissant d'études modère ce paradigme qui oppose de façon globale AGPI n-6 et AGPI n-3 en suggérant un rôle plus complexe et la nécessité de distinguer le rôle de chaque acide gras (Zhang 2015).

Burns AN, Mason M, Bryce R & Gumbleton M. (2000). The effect of fatty acids and analogues upon intracellular levels of doxorubicin in cells displaying P-glycoprotein mediated multidrug resistance. *Journal of Drug Targeting*, 8(4), 247–256.

Burns CP, Halabi S, Clamon GH, Hars V, Wagner BA, Hohl RJ, Lester E, Kirshner JJ, Vinciguerra AV & Paskett E. (1999). Phase I clinical study of fish oil fatty acid capsules for patients with cancer cachexia: cancer and leukemia group B Study 9473. *Clin Cancer Res*, 5(12):3942-7.

Cai F, Sorg O, Granci V, Lecumberri E, Miralbell R, Dupertuis YM et al. (2014). Interaction of omega-3 polyunsaturated fatty acids with radiation therapy in two different colorectal cancer cell lines. *Clinical Nutrition*, 33(1), 164–170. doi: 10.1016/j.clnu.2013.04.005.

Capra V, Rovati GE, Mangano P, Buccellati C, Murphy RC, Sala A. (2015). Transcellular biosynthesis of eicosanoid lipid mediators. *Biochim. Biophys. Acta*, 1851,377–382. doi:10.1016/j.bbali.2014.09.002.

Cockbain AJ, Toogood GJ, Hull MA. (2012). Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment and prevention of colorectal cancer. *Gut*, 61(1):135-49. doi: 10.1136/gut.2010.233718.

Cockbain AJ, Volpato M, Race AD, Munarini A, Fazio C, Belluzzi A et al. (2014). Anticancer activity of the omega-3 polyunsaturated fatty acid eicosapentaenoic acid. *Gut*, 63, 1760–1768. doi: 10.1136/gutjnl-2013.306445.

De Carlo F, Witte TR, Hardman WE, Claudio PP. (2013). Omega-3 eicosapentaenoic acid decreases CD133 colon cancer stem-like cell marker expression while increasing sensitivity to chemotherapy. *PLoS One*, 8(7), e69760.

Faber J, Berkhout M, Fiedler U, Avlar M, Wittman BJ, Vos AP et al. (2013). Rapid EPA and DHA incorporation and reduced PGE2 levels after one week intervention with a medical food in cancer patients receiving radiotherapy, a randomized trial. *Clin. Nutr.*, 32, 338–345. doi: 10.1016/j.clnu.2012.09.009.

Galano JM, Lee JY, Gladine C, Comte B, LeGuennec JY, Oger C et al. (2015). Non-enzymatic cyclic oxygenated metabolites of adrenic, docosahexaenoic, eicosapentaenoic and α -linolenic acids; Bioactivities and potential use

as biomarkers. *Biochim. Biophys. Acta*, 1851,446–455. doi:10.1016/j.bbali.2014.11.004.

Geelen A, Schouten JM, Kamphuis C, Stam BE, Burema J, Renkema JM et al. (2007). Fish consumption, n-3 fatty acids, and colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Epidemiol*, 166:1116–25.

Hardman WE. (2004). (n-3) fatty acids and cancer therapy. *The Journal of Nutrition*, 134(12 Suppl), 3427S–3430S.

InVS-INCa. http://www.google.fr/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=6&ved=0ahUKEw1wN3Ao6fWAhVMYVAKHlUaQApoQFghDMAU&url=http%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F183576%2F2424633%2Ffile%2Fles_cancers_en_France_en_2016_L

essentiel des faits et chiffres mef 2017/20203.pdf&usq=AFQjCNE3S2P7pnbyKs2eabj4y1qHio0ZQq

Jeong S, J. K., Kim N, Shin S, Kim S, Song KS, Heo JY, Park JH, Seo KS, Han J, Wu T, Kweon GR, Park SK, Park JJ, Lim K. (2014). Docosahexaenoic acid-induced apoptosis is mediated by activation of mitogen-activated protein kinases in human cancer cells. *BMC Cancer*, 14:481. doi: 10.1186/1471-2407-14-481.

Kapoor S. (2009). Immunomodulatory properties of omega-3 fatty acids: a possible explanation for their systemic, anticarcinogenic effects. *Journal of Leukocyte Biology*, 85(1), 2–3.

AGPI ET CANCER COLORECTAL

Les données expérimentales, épidémiologiques et cliniques suggèrent que les AGPI n-3 de par leurs caractéristiques biologiques et moléculaires ainsi que leur capacité à interagir avec d'autres nutriments, pourraient vraisemblablement jouer un rôle à plusieurs étapes de la cancérogenèse colorectale, depuis la prévention primaire à la prévention « tertiaire » après traitement du cancer ou de la maladie métastatique avancée (Cockbain 2011, Michalak 2016). Les AGPI n-3 sont généralement associés à une diminution du risque de CCR.

Les études in vitro et in vivo ont montré que les AGPI n-3 sensibilisaient les cellules tumorales aux médicaments anticancéreux. Ainsi, la croissance de lignées de cellules cancéreuses du côlon ralentit après ajout d'huiles riches en AGPI n-3 aux régimes alimentaires de souris ayant reçu une greffe de tumeurs. L'EPA augmente la sensibilité de cellules tumorales aux combinaisons de différents traitements chimiothérapeutiques (De Carlo 2013). Cai et ses collègues ont également rapporté un effet cytotoxique synergique de la radiothérapie en association avec le DHA sur une lignée cellulaire humaine de cancer colorectal radiosensible. Il existait également un effet additif entre radiothérapie et DHA dans des cellules résistantes à la radiothérapie (Cai 2014).

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

De nombreuses études épidémiologiques se sont intéressées aux liens entre CCR et apports en AGPI n-3 ou aliments riches en AGPI n-3. Si les résultats étaient parfois contradictoires, ces données peuvent aujourd'hui être regroupées dans des méta-analyses pour gagner en puissance. Ainsi, une méta-analyse de 7 études de cohorte prospectives (489 465 participants et 4656 cas incidents) n'a pas mis en évidence d'association significative entre l'apport d'AGPI n-3 (via l'alimentation, sans intervention ni supplémentation) sur le risque de CCR en général. En revanche, les analyses en sous-groupes ont révélé une réduction significative du risque de CCR chez les hommes, mais ces résultats doivent être confirmés (Shen 2012).

Une autre méta-analyse d'études de cohorte prospectives sur l'impact de la consommation de poissons riches en

AGPI n-3 sur l'incidence et la mortalité par CCR a montré qu'une consommation d'au moins une fois par semaine pourrait inhiber la cancérogenèse colorectale et réduire le risque de CCR d'environ 4% (Geelen 2007).

La difficulté à mettre en évidence une association entre apport en AGPI n-3 et le risque de CCR dans les études épidémiologiques et les méta-analyses peut s'expliquer par l'hétérogénéité entre les études mais aussi par la difficulté à évaluer les apports en AGPI n-3 par enquête alimentaire. L'utilisation de biomarqueurs, mesure fiable et objective, s'est répandue depuis plusieurs années, en particulier le dosage de l'EPA et du DHA dans le plasma, la membrane des érythrocytes ou le tissu adipeux. Une méta-analyse réalisée à partir de 3 études de cohorte et 8 études cas-témoins (60 627 participants et 1499 cas de CCR) a ainsi montré que des concentrations élevées en AGPI n-3 dans les tissus biologiques étaient significativement associées à une diminution du risque de CCR, avec un effet dose-réponse pour l'EPA et le DHA (Yang B 2014).

APPLICATION CLINIQUE CHEZ L'HOMME

Les résultats des études chez l'animal étaient assez prometteurs pour tester sur le plan clinique l'ajout d'une supplémentation en AGPI n-3 dans le traitement du cancer, soit comme complément aux traitements standards, soit comme prise en charge nutritionnelle. Néanmoins, les doses utilisées dans les études chez l'animal correspondent souvent à une grande part des apports alimentaires, au-delà de 20% de la ration quotidienne, irréaliste dans les études cliniques. Il s'agit donc de définir chez l'Homme la dose à utiliser pour obtenir un effet significatif sur la croissance du cancer. Dans un essai clinique de phase I, il a été mis en évidence que la dose maximale tolérée d'AGPI n-3 est de 0,3 g/kg par jour, soit 21 g par jour pour un individu de 70 kg (Burns 1999).

Une stratégie pour renforcer l'efficacité des chimiothérapies est d'augmenter leur absorption cellulaire par liaison à des transporteurs lipophiles. Dans cette optique, une supplémentation nutritionnelle en AGPI n-3 chez des

Kolar SS, Barhoumi R, Callaway ES, Fan YY, Wang N et al. (2007). Synergy between docosahexaenoic acid and butyrate elicits p53-independent apoptosis via mitochondrial Ca(2+) accumulation in colonocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 293: G935–943.

Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M & Wolk A. (2004). Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(6), 935–945.

Lenihan-Geels G, Bishop KS, Ferguson LR. (2016). Cancer Risk and Eicosanoid Production: Interaction between the Protective Effect of Long Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Intake and Genotype. *J Clin Med*, 5(2). pii: E25. doi: 10.3390/jcm5020025.

Michalak A, Mośnińska P, Fichna J. (2016). Polyunsaturated Fatty Acids and Their Derivatives: Therapeutic Value for Inflammatory, Functional Gastrointestinal Disorders, and Colorectal Cancer. *Front Pharmacol*, 7:459. eCollection 2016. doi: 10.3389/fphar.2016.00459.

Mocellin MC, Pastore ES, DA, Camargo CDQ, Fabre MEDS, Gevaerd S, Naliwaiko K et al. (2013). Fish oil decreases C-reactive protein/albumin ratio improving nutritional prognosis and plasma fatty acid profile in colorectal cancer patients. *Lipids*, 48, 879–888. doi: 10.1007/s11745013-3816-0.

Mocellin MC, Camargo CQ, Nunes EA, Fiates GMR & Trindade EBSM. (2015). A systematic review and meta-analysis of the n-3 polyunsaturated fatty acids effects on inflammatory markers in colorectal cancer. *Clin. Nutr.*, 35, 359–369. doi: 10.1016/j.clnu.2015.04.013.

Powell WS & Rokach J. (2015). Biosynthesis, biological effects, and receptors of hydroxyeicosatetraenoic acids (HETEs) and oxo-eicosatetraenoic acids (oxo-ETEs) derived from arachidonic acid. *Biochim. Biophys. Acta*, 1851,340–355. doi:10.1016/j.bbali.2014.10.008.

Sanders LM, Henderson CE, Hong MY et al. (2004). An increase in reactive oxygen species by dietary fish oil coupled with the attenuation of antioxidant defenses by dietary pectin enhances rat colonocyte apoptosis. *J Nutr*, 134:3233e8.

Shen XJ, Zhou JD, Dong JY, Ding WQ, & Wu JC. (2012). Dietary intake of n-3 fatty acids and colorectal cancer risk: a meta-analysis of data from 489 000 individuals. *Br. J. Nutr.*, 108,1550–1556. doi:10.1017/S0007114512003546.

Silva JDAP, Trindade EB, Fabre ME, Menegotto VM, Gevaerd S, Buss ZDAS et al. (2012). Fish oil supplement alters markers of inflammatory and nutritional status in colorectal cancer patients. *Nutr. Cancer*, 64, 267–273. doi: 10.1080/01635581.2012.643133.

Sorensen LS, Thorlacius-Ussing O, Rasmussen HH, Lundbye-Christensen S, Calder PC, Lindorff-Larsen K et al. (2014). Effects of perioperative supplementation with omega-3 fatty acids on leukotriene B4 and leukotriene B5 production by stimulated neutrophils in patients with colorectal cancer: a randomized, placebo-controlled intervention trial. *Nutrients*, 6, 4043–4057. doi: 10.3390/nu6104043.

Turk HF, Chapkin RS (2013). Membrane lipid raft organization is uniquely modified by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 88: 43–47.

Yang B, Wang FL, Ren XL, Li D (2014). Biospecimen Long-Chain N-3 PUFA and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Data from 60,627 Individuals. *PLoS ONE*, 9(11): e110574. doi:10.1371/journal.pone.0110574.

Zhang P, Wen X, Gu F, Zhang X, Li J, Liu Y et al. (2015). Role of serum polyunsaturated fatty acids in the development of colorectal cancer. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 8,15900–15909.

patients atteints de divers types de cancers a amélioré l'efficacité de la radiothérapie et des chimiothérapies à base de doxorubicine, épirubicine, CPT-11, 5-fluorouracile, tamoxifène (Hardman 2004).

Les résultats publiés des premiers essais cliniques terminés, encore rares, montrent que les AGPI n-3 (essentiellement EPA et/ou DHA), ajoutés au protocole thérapeutique prévu, permettent de réduire l'inflammation (Mocellin 2013). Une méta-analyse de 9 essais cliniques sur 475 patients a conclu qu'une supplémentation en EPA et DHA (allant de 0,6 à 3,3 g/jour) diminuait les taux circulants de marqueurs proinflammatoires (IL-6, protéine réactive C) (Mocellin 2015). De plus, une supplémentation d'huile de poisson (2 g d'huile de poisson, soit 0,6 g/jour d'EPA+DHA) limite la perte de poids de patients sous chimiothérapie, pouvant ainsi influencer la qualité de vie et le bien-être et donc la capacité à supporter le protocole thérapeutique (Silva 2012).

Enfin, il a été montré qu'une supplémentation d'EPA (0,6 g/jour) et de DHA (0,3 g/jour) chez des patients traités par radiothérapie réduisait les taux sériques de médiateurs pro-inflammatoires (PGE2) (Faber 2013).

Une supplémentation nutritionnelle orale périopératoire en EPA (2 g/jour) et DHA (1 g/jour) a également montré des effets anti-inflammatoires en induisant la conversion de leucotriène B4 en B5 dans les neutrophiles stimulés (Sorensen 2014), sans impact en revanche sur le taux de complications chirurgicales. Enfin dans un essai clinique de phase II chez des patients atteints de CCR subissant une résection de métastase hépatique, l'apport d'EPA sous forme libre (2 g/jour) n'a pas modifié le Ki-67, un marqueur de la prolifération des cellules de CCR (Cockbain 2014). En revanche, la supplémentation était sans danger, bien tolérée, réduisait la vascularisation tumorale et améliorait les taux de survie globale.

MÉCANISMES

Les processus physiologiques expliquant les activités antinéoplasiques et le rôle protecteur des AGPI n-3 restent à préciser. Néanmoins, des hypothèses mécanistiques ont été avancées et les études in vitro et in vivo s'accumulent. Les AGPI n-3 insérés dans les phospholipides membranaires modifient la fluidité membranaire et la structure fonctionnelle des radeaux lipidiques à la surface des cellules. (Turk 2013). Les radeaux lipidiques membranaires sont des microdomaines constitués principalement de sphingomyéline, de cholestérol et de glycérophospholipides et qui contiennent de nombreuses protéines de signalisation. Ces microdomaines sont impliqués dans une multitude de fonctions cellulaires, telles que la transduction du signal, les échanges membranaires, l'entrée d'agents pathogènes et de toxines dans la cellule. Les changements dans la dynamique des membranes

cellulaires induits par les AGPI n-3 entraînent une modification des fonctions des récepteurs membranaires et une altération de la transduction du signal à travers les membranes (Turk 2013).

Les AGPI n-3 et en particulier l'EPA peuvent moduler l'activité des COX entraînant une diminution de la production des PGE2 (inducteur de la croissance des cellules tumorales et de l'angiogenèse) en faveur de la synthèse des PGE3 (aux effets suppresseurs de tumeurs). D'autre part, les AGPI n-3 peuvent avoir un effet antinéoplasique par altération du potentiel redox de la cellule et augmentation du stress oxydatif (Kolar 2007). Les AGPI n-3 sont des molécules hautement peroxidables, générant des espèces réactives de l'oxygène (ROS). Ainsi, les AGPI n-3 induisent l'apoptose des cellules tumorales par augmentation des concentrations intracellulaires de ROS (Sanders 2004). Cette peroxydation lipidique sensibilise les cellules de façon irréversible aux médicaments/chimiothérapies en intensifiant les dommages ou en modulant l'expression des gènes impliqués dans les multiples voies de signalisation connues (Wnt, hedgehog, Notch, NF-κB et les MAP-kinases) (Abulrob 2000, Jeong 2014).

En outre, les AGPI n-3 rendent les cellules cancéreuses plus sensibles à l'action des radicaux libres surtout quand les membranes des cellules tumorales sont plus riches en AGPI et moins riches en acides gras saturés, la membrane est alors moins rigide et donc plus vulnérable.

L'effet suppresseur des AGPI n-3 sur la production des PGE2 (dérivées de l'AA) est impliqué dans la réponse immunitaire à l'inflammation, la prolifération cellulaire, l'apoptose, la différenciation, l'angiogenèse et le développement des métastases (Larsson 2004). Les AGPI n-3, surtout l'EPA et le DHA, affectent également la réplication et le cycle cellulaire en plus de la mort cellulaire des cellules cancéreuses.

Les propriétés immunomodulatrices des AGPI n-3 pourraient aussi expliquer leurs effets anti-cancérigènes par une réduction de l'infection et l'inflammation (Kapoor 2009).

Enfin, des médiateurs lipidiques anti-inflammatoires dérivés de l'EPA et du DHA récemment mis en évidence, telles les résolvines, protectines et marésines, représenteraient une autre voie mécanistique expliquant les propriétés antinéoplasiques potentielles des AGPI n-3.

CONCLUSIONS

Les AGPI n-3 sont un groupe important de lipides bioactifs aux effets pléiotropes dans l'organisme. Dans le CCR, le potentiel des AGPI, en termes de propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices, est reconnu mais pas entièrement utilisé. De nouveaux essais cliniques sont attendus pour confirmer leur intérêt et généraliser l'utilisation de l'EPA et du DHA comme adjuvants aux traitements du CCR.

NEUROLOGIE

Nock TG, Chouinard-Watkins R, Plourde M.
Carriers of an apolipoprotein E epsilon 4 allele are more vulnerable to a dietary deficiency in omega-3 fatty acids and cognitive decline.

Biochim Biophys Acta. 2017 Oct;1862(10 Pt A):1068-1078. doi: 10.1016/j.bbali.2017.07.004.

Loughrey DG, Lavecchia S, Brennan S, Lawlor BA, Kelly ME.

The Impact of the Mediterranean Diet on the Cognitive Functioning of Healthy Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Adv Nutr. 2017 Jul 14;8(4):571-586. doi: 10.3945/an.117.015495.

Anastasiou CA, Yannakoulia M, Kosmidis MH, Dardiotis E, Hadjigeorgiou GM, Sakka P, Arampatzi X, Bougea A, Labropoulos I, Scarmeas N.

Mediterranean diet and cognitive health: Initial results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Ageing and Diet.

PLoS One. 2017 Aug 1;12(8):e0182048. doi: 10.1371/journal.pone.0182048.

Feart C, Helmer C, Merle B, Herrmann FR, Annweiler C, Dartigues JF, Delcourt C, Samieri C.

Associations of lower vitamin D concentrations with cognitive decline and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in older adults.

Alzheimers Dement. 2017 May 9. pii: S1552-5260(17)30138-3. doi: 10.1016/j.jalz.2017.03.003.

Annweiler C.

Vitamin D-mentia: Is Vitamin D Optional or Essential for Preventing Late-Life Cognitive Decline?

J Am Geriatr Soc. 2017 Aug 21. doi: 10.1111/jgs.15056.

OBÉSITÉ

Guo XF, Li X, Shi M, Li D.

n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Metabolic Syndrome Risk: A Meta-Analysis.

Nutrients. 2017 Jul 6;9(7). pii: E703. doi: 10.3390/nu9070703.

Eguaras S, Bes-Rastrollo M, Ruiz-Canela M, Carlos S, de la Rosa P, Martínez-González MA.

May the Mediterranean diet attenuate the risk of type 2 diabetes associated with obesity: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort.

Br J Nutr. 2017 May;117(10):1478-1485. doi: 10.1017/S0007114517001404.

Saibandith B, Spencer JPE, Rowland IR, Commann DM.
Olive Polyphenols and the Metabolic Syndrome.

Molecules. 2017 Jun 29;22(7). pii: E1082. doi: 10.3390/molecules22071082.

Pannu PK, Piers LS, Soares MJ, Zhao Y, Ansari Z.

Vitamin D status is inversely associated with markers of risk for type 2 diabetes: A population based study in Victoria, Australia.

PLoS One. 2017 Jun 2;12(6):e0178825. doi: 10.1371/journal.pone.0178825.

Salekzamani S, Bavit AS, Mehralizadeh H, Jafarabadi MA, Ghezal A, Gargari BP.

The effects of vitamin D supplementation on proatherogenic inflammatory markers and carotid intima media thickness in subjects with metabolic syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial.

Endocrine. 2017 Jul;57(1):51-59. doi: 10.1007/s12020-017-1317-2.

MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

Yagi S, Fukuda D, Aihara KI, Akaike M, Shimabukuro M, Sata M.

n-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Promising Nutrients for Preventing Cardiovascular Disease.

J Atheroscler Thromb. 2017 Aug 24. doi: 10.5551/jat.RV17013.

Zehr KR, Walker MK.

Omega-3 polyunsaturated fatty acids improve endothelial function in humans at risk for atherosclerosis: A Review.

Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2017 Aug 9. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2017.07.005.

AbuMweis S, Jew S, Tayyem R, Agraib L.

Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid containing supplements modulate risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised placebo-control human clinical trials.

J Hum Nutr Diet. 2017 Jul 4. doi: 10.1111/jhn.12493.

Yamagata K.

Docosahexaenoic acid regulates vascular endothelial cell function and prevents cardiovascular disease.

Lipids Health Dis. 2017 Jun 15;16(1):118. doi: 10.1186/s12944-017-0514-6.

Mihos CG, De La Cruz JA, Hernandez A, Santana O.

Vitamin D Deficiency and Supplementation in Cardiovascular Disorders.

Cardiol Rev. 2017 Jul/Aug;25(4):189-196. doi: 10.1097/CRD.000000000000138.

INFLAMMATION

Fraga VG, Carvalho MDG, Caramelli P, de Sousa LP, Gomes KB.

Resolution of inflammation, n-3 fatty acid supplementation and Alzheimer disease: A narrative review.

J Neuroimmunol. 2017 Sep 15;310:111-119. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.07.005.

Kremer JM.

Fish Oil and Inflammation - A Fresh Look.

J Rheumatol. 2017 Jun;44(6):713-716. doi: 10.3899/jrheum.161551.

CANCERS

Newell M, Baker K, Postovit LM, Field CJ.

A Critical Review on the Effect of Docosahexaenoic Acid (DHA) on Cancer Cell Cycle Progression.

Int J Mol Sci. 2017 Aug 17;18(8). pii: E1784. doi: 10.3390/ijms18081784.

Stojanovic J, Giraldi L, Arzani D, Pastorino R, Biondi A, Persiani R, Boccia S, Leoncini E.

Adherence to Mediterranean diet and risk of gastric cancer: results of a case-control study in Italy.

Eur J Cancer Prev. 2017 Nov;26(6):491-496. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000371.

Welsh J.

Vitamin D and breast cancer: Past and present.

J Steroid Biochem Mol Biol. 2017 Jul 23. pii: S0960-0760(17)30190-5. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.07.025.

Shaw E, Massaro N, Brockton NT.

The role of vitamin D in hepatic metastases from colorectal cancer.

Clin Transl Oncol. 2017 Aug 11. doi: 10.1007/s12094-017-1735-x.

MICROBIOTE

Prossomariti A, Scafoli E, Piazzi G, Fazio C, Bellanova M, Biagi E, Candela M, Brigidi P, Consolandi C, Balbi T, Chieco P, Munarini A, Pariali M, Minguzzi M, Bazzoli F, Belluzzi A, Ricciardiello L.

Short-term treatment with eicosapentaenoic acid improves inflammation and affects colonic differentiation markers and microbiota in patients with ulcerative colitis.

Sci Rep. 2017 Aug 7;7(1):7458. doi: 10.1038/s41598-017-07992-1.

Mitsou EK, Kakali A, Antonopoulou S, Mountzouris KC, Yannakoulia M, Panagiotakos DB, Kyriacou A.

Adherence to the Mediterranean diet is associated with the gut microbiota pattern and gastrointestinal characteristics in an adult population.

Br J Nutr. 2017 Jun;117(12):1645-1655. doi: 10.1017/S0007114517001593.

Le gras, une histoire qui ne manque pas de saveur

16 novembre 2017

Organisateur : CERDEN
Site : <https://www.cerden.be/dpcalendar.html?id=46&view=event>

Journée du Groupe Lipide Nutrition (GLN) Nutrition périnatale

21 novembre 2017

Organisateur : GLN
Lieu : Paris, France
Site : <https://lipides-et-nutrition.net/category/journee-gln-2017/>

10^{ème} Ecole de la Société Française de Nutrition (SFN) Nanoparticules et Alimentation

23 novembre 2017

Organisateur : SFN
Lieu : Paris, France
Site : <http://sf-nutrition.org/evenements/ecole-sfn-n-10-nanoparticules-alimentation/>

15^{èmes} Rencontres du Groupe de Réflexion sur l'Obésité et le Surpoids (GROS) Amour, Fécondité, Kilos

23-25 novembre 2017

Organisateur : GROS
Lieu : Paris, France
Site : <http://www.gros.org/15es-rencontres-du-gros-paris-2017-amour-fecondite-kilos>

3^{ème} Congrès International de la Société Algérienne de Nutrition

28-30 novembre 2017

Organisateur : SAN (Société Algérienne de Nutrition)
Lieu : Constantine, Algérie
Site : <http://www.san-dz.org/>

FIE 2017 : Food Ingredients Europe

28-30 novembre 2017

Organisateur : Food Ingredients
Lieu : Francfort, Allemagne
Site : <http://www.figlobal.com/fieurope/>

XX Lipid Meeting

7-9 décembre 2017

Organisateur : Institut für Laboratoriumsmedizin
Lieu : Leipzig, Allemagne
Site : <http://www.lipidmeeting.de/>

16^{ème} Atelier de Nutrition de l'Institut Pasteur : de la fragilité à la dénutrition en passant par la sarcopénie chez les personnes âgées

7 décembre 2017

Organisateur : Institut Pasteur
Lieu : Lille, France
Site : <https://nutrition.pasteur-lille.fr/evenements/>

3rd International Conference on Lipid Science & Technology

11-12 décembre 2017

Organisateur : Washington University
Lieu : Rome, Italie
Site : <https://lipids.conferenceseries.com/organizing-committee.php>

2nd International Symposium Research on Healthy Ageing

13-14 décembre 2017

Organisateur : Institut Pasteur
Lieu : Lille, France
Site : <http://www.longevitylille.fr/>

Journées Francophones de Nutrition 2017 (JFN)

13-15 décembre 2017

Organisateur : SFN (Société Française de Nutrition), SFNEP (Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolique)
Lieu : Nantes, France
Site : <http://www.lesjfn.fr/>

CONGRÈS 2018

34^{èmes} Journées scientifiques de l'AFERO

23-24 janvier 2018

Organisateur : Association Française d'Etude et de Recherche sur l'Obésité
Lieu : Lyon, France
Site : http://www.afero.fr/FR/congres_et_manifestations/le_congres_afero.asp

Journée Annuelle Benjamin Delessert

2 février 2018

Organisateur : Institut Benjamin Delessert
Lieu : Paris, France
Site : <http://www.institut-benjamin-delessert.net/fr/journee-annuelle/presentation/index.html>

5th International Conference on Nutrition & Growth

1-3 mars 2018

Organisateur : N&G
Lieu : Paris, France
Site : <http://2018.nutrition-growth.kenes.com/>

19th International Congress on Nutrition and Health

12-14 avril 2018

Organisateur : Université of Guelph
Lieu : Amsterdam, Pays-Bas
Site : <http://health.nutritionalconference.com/>

109th AOCs Annual Meeting

6-9 mai 2018

Organisateur : American Oil Chemists' Society (AOCs)
Lieu : Minneapolis, Etats-Unis
Site : <http://annualmeeting.aocs.org/>

7th International Conference on Nutrition and Food Sciences (ICNFS 2018)

13-15 mai 2018

Organisateur : Hong Kong Chemical, Biological & Environmental Engineering Society
Lieu : Lisbonne, Portugal
Site : <http://www.icnfs.org/contact.html>

VITAFOODS 2018

15-17 mai 2018

Organisateur : Pôle Nutrition Santé (PNS)
Lieu : Genève, Suisse
Site : <https://www.vitafoods.eu.com/en/welcome.html>

Congrès Annuel de la Société Française et Francophone de Chirurgie de l'obésité et des maladies métabolites (SO.FF.CO.)

24-26 mai 2018

Organisateur : SO.FF.CO.
Lieu : Nancy, France
Site : <http://soffcomm.org/>

13th Congress of the International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids (ISSFAL)

27-31 mai 2018

Organisateur : ISSFAL
Lieu : Las Vegas, Etats-Unis
Site : <http://www.issfalcongress.com/>

lipid'nutri⁺