

Matières grasses alimentaires et inflammation métabolique : sur la piste des endotoxines

L'inflammation à bas bruit observée en situation d'obésité représente un facteur de risque cardiovasculaire et d'insulinorésistance. Parmi les facteurs responsables de cette inflammation, des travaux récents ont révélé l'implication des lipopolysaccharides (LPS) bactériens, aussi appelés endotoxines. Ces endotoxines sont naturellement présentes dans le tractus digestif *via* le microbiote intestinal. Des études récentes montrent qu'elles peuvent générer une endotoxémie métabolique au niveau plasmatique suite à la consommation de régimes déséquilibrés hyperlipidiques. L'objectif de cet article est de faire le point sur les connaissances récentes concernant le rôle de l'absorption intestinale des lipides et de la composition de ces derniers sur : (i) l'établissement d'une endotoxémie métabolique, (ii) la qualité des transporteurs plasmatiques des LPS et (iii) l'inflammation à bas bruit associée.

Fabienne Laugere, Cécile Vors et Marie-Caroline Michalski
Laboratoire CarMeN, INSERM U1060, INRA USC1362, Université Lyon-1
Bâtiment IMBL, INSA-Lyon, 11 avenue Jean Capelle – 69621 VILLEURBANNE cedex
Tél. : 04 72 43 81 12
contacts : fabienne.laugere@univ-lyon1.fr ; marie-caroline.michalski@insa-lyon.fr

L'INFLAMMATION À BAS BRUIT DANS LES MALADIES MÉTABOLIQUES

Les maladies métaboliques (obésité, diabète type 2...), résultent de facteurs génétiques, environnementaux et nutritionnels et sont caractérisées par la mise en place et le maintien d'un état inflammatoire à bas-bruit, qui augmente le risque cardiovasculaire^[1,2]. Cet état est caractérisé par l'augmentation de la concentration plasmatique en cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-6 et le TNF- α , mais en concentration très inférieure à celle observée lors d'une réaction inflammatoire généralisée à l'ensemble de l'organisme (choc septique)^[3]. Un régime alimentaire déséquilibré et la période postprandiale contribueraient à l'établissement de cette inflammation métabolique. Chez des sujets sains, en surpoids ou diabétiques, un repas hypercalorique et notamment excessivement riche en lipides (50 g de lipides représentant 59,2% de l'AET, amenés par 2 saucisses, 6 fines tranches de pain, un œuf, 15 g de beurre et 5 g d'huile d'olive) augmente ces cytokines contrairement à un repas riche en glucides de type pizza^[4]. De plus, chez des patients souffrant de maladies coronariennes, un repas contenant 65 g de lipides (dont de la mayonnaise à base d'huile de soja) induit une augmentation postprandiale d'IL-6^[5]. En outre, chez des rats, Magné et *al.* ont montré une possible implication du tissu adipeux viscéral dans l'inflammation postprandiale à bas-bruit, avec notamment une augmentation transitoire du facteur de transcription NF κ B^[6].

Cependant, les mécanismes d'origine nutritionnelle entraînant le développement d'une inflammation à bas-bruit

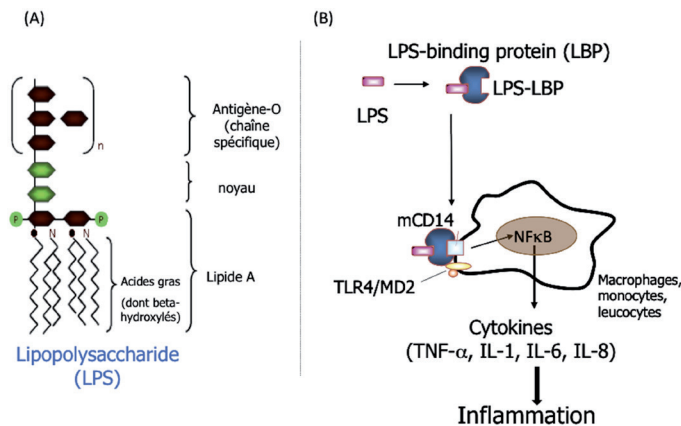
ne sont pas encore complètement élucidés. De nouvelles études suggèrent que le microbiote intestinal pourrait être impliqué dans ce phénomène. En effet, il est aujourd'hui avéré que la composition du microbiote intestinal diffère entre des sujets obèses et normo-pondérés, caractérisée notamment par une moindre diversité d'espèces bactériennes en situation d'obésité^[7,10]. Des études récentes ont révélé que des molécules pro-inflammatoires d'origine bactérienne, naturellement présentes dans le microbiote intestinal, peuvent gagner la circulation sanguine. Il s'agit des endotoxines (aussi appelées lipopolysaccharides, LPS), dont la concentration plasmatique (endotoxémie) est augmentée chez des personnes obèses^[1], des diabétiques de type 2^[11] et des patients atteints de la maladie de Crohn^[12]. De plus, une étude a montré chez la souris *ob/ob* (déficiente pour le gène de la leptine) et soumise à un régime riche en lipides, qu'un traitement avec des antibiotiques modifiait le microbiote intestinal, induisant une diminution de l'endotoxémie^[13]. Chez l'homme sain, la consommation d'un yaourt contenant des probiotiques améliore la barrière intestinale et diminue l'endotoxémie, réduisant ainsi l'inflammation chronique^[14]. Plus récemment, l'endotoxémie plasmatique a été reportée fortement corrélée aux différents composants du syndrome métabolique^[15]. Ces travaux ont ouvert la voie à un nouveau domaine de recherche sur l'importance du microbiote intestinal dans l'établissement et le maintien de l'inflammation à bas-bruit, notamment *via* la libération d'endotoxines.

LES ENDOTOXINES : DES MOLÉCULES PRO-INFLAMMATOIRES

Les endotoxines (LPS) représentent 80 % de la paroi cellulaire des bactéries Gram négatif. Elles sont constituées d'une partie polysaccharidique, la chaîne O spécifique (antigène O), et d'une partie lipidique, le lipide A, région fortement conservée et représentant la partie toxique du LPS (Figure 1A)^[16]. Dans la circulation sanguine, les LPS sont pris en charge par une protéine spécifique de transport : la lipopolysaccharide-binding protéine (LBP, 60 kDa) produite par le foie et présente dans le plasma à des concentrations de 2 à 20 µg/mL (de l'ordre de 18 µg/mL chez l'Homme)^[17]. Les LPS sont ensuite transférés au récepteur CD14 (cluster of differentiation 14 ; Figure 1B), se présentant sous 2 formes : une forme membranaire (mCD14) exprimée sur la membrane de nombreuses cellules (macrophages, monocytes...)^[18], et une forme soluble (sCD14)^[19]. LBP et sCD14 sont considérés comme des marqueurs de présence

des endotoxines dans le plasma^[20], leurs demi-vies (24-48h) étant supérieures à celle des endotoxines (< 8 min chez la souris et jusqu'à 3h chez l'Homme)^[12,21]. De plus, le rapport LBP/sCD14 est augmenté lors de certaines maladies inflammatoires, telle que la maladie de Crohn^[22]. D'un point de vue métabolique, les deux formes de CD14 sont capables de lier le complexe LPS-LBP, qui se fixe alors sur le récepteur TLR4 (toll-like receptor 4) et le co-récepteur MD2 (myeloid differentiation protein-2), puis de médier la transduction du signal via l'activation de NF-κB (Nuclear Factor-κB). Cette cascade de signalisation résulte en la libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF-α...) (Figure 1B). Lors de chocs septiques, la LBP peut transférer les LPS aux lipoprotéines plasmatiques (HDL, chylomicrons), ce qui permet la neutralisation de l'activité des endotoxines^[23-25]. Cette neutralisation résulte de la liaison des lipoprotéines à leurs récepteurs notamment dans le foie, induisant ensuite l'élimination des LPS par sécrétion biliaire^[23-26]. En plus de la LBP, la protéine de transfert des phospholipides (PLTP) peut lier les LPS et ainsi détoxifier l'organisme lors de chocs septiques^[27].

FIGURE 1 : (A) structure des lipopolysaccharides bactériens (LPS) ; (B) induction de l'inflammation par les LPS.



L'ABSORPTION INTESTINALE DES LIPIDES CONTRIBUE AU PASSAGE D'ENDOTOXINES DANS LE SANG

Plusieurs études ont mis en évidence que la réponse inflammatoire aux LPS peut être affectée par différents facteurs extrinsèques notamment les régimes alimentaires. Des souris soumises à un régime riche en acides gras saturés à longues chaînes et en cholestérol (12,5g/kg de régime) ont une sensibilité accrue à une injection de LPS^[28]. D'autres études indiquent que les lipides alimentaires peuvent induire l'absorption des LPS endogènes du microbiote intestinal. Cani et al. ont montré qu'un régime hyperlipidique de 4 semaines chez la souris (72% de l'énergie apportée par les lipides) augmente l'endotoxémie contrairement à un régime contrôle normolipidique. L'endotoxémie induite par ce régime hyperlipidique était 2,7 fois supérieure à celle

NOTES

[1] Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-874.

[2] Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J*. 1999;138:S419-420.

[3] Blackwell TS, Christman JW. Sepsis and cytokines: current status. *Br J Anaesth*. 1996;77:110-117.

[4] Nappo F, Esposito K, Cioffi M, Giugliano G, Molinari AM, Paolisso G, Marfella R, Giugliano D. Post-prandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: Role of fat and carbohydrate meals. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39:1145-1150.

[5] Lundman P, Boquist S, Samnegard A, Bennermo M, Held C, Ericsson CG, Silveira A, Hamsten A, Tornvall P. A high-fat meal is accompanied by increased plasma interleukin-6 concentrations. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2007;17:195-202.

[6] Magné J, Mariotti F, Fischer R, Mathé V, Tomé D, Huneau JF. Early postprandial low-grade inflammation after high-fat meal in healthy rats: possible involvement of visceral adipose tissue. *J Nutr Biochem*. 2009;in press.

[7] Zhang HS, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu YS, Parameswaran P, Crowell MD, Wing R, Rittmann BE, Krajamalnik-Brown R. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106:2365-2370.

[8] Ley RE. Obesity and the human microbiome. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2010;26:5-11.

[9] Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology - Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444:1022-1023.

[10] Furet J-P, Kong L-C, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot J-L, Mariat D, Cortier G, Doré J, Henegar C, Rizkalla S, Clément K. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 2010;59:3049-3057.

[11] Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, Fisher FM, Da Silva NF, Khanolkar M, Evans M, Harte AL, Kumar S. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2007;292:E740-E747.

[12] Pastor Rojo O, Lopez San Roman A, Albeniz Arbizu E, de la Hera Martinez A, Ripoll Sevillano E, Albillos Martinez A. Serum lipopolysaccharide-binding protein in endotoxemic patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:269-277.

[13] Cani PD, Rottier O, Goiot Y, Neyrinck A, Geurts L, Delzenne N. Changes in gut microbiota control intestinal permeability-induced inflammation in obese and diabetic mice through unexpected dependent mechanisms. *Diabetologia*. 2008;51:S34-S35.

[14] Schiffrin EJ, Parlesak A, Bode C, Bode JC, van't Hof MA, Grathwohl D, Guigoz Y. Probiotic yogurt in the elderly with intestinal bacterial overgrowth: endotoxaemia and innate immune functions. *Br J Nutr*. 2009;101:961-966.

[15] Lassenius MI, Pietilainen KH, Kaartinen K, Pussinen PJ, Syrjänen J, Forsblom C, Porsti I, Rissanen A, Kaprio J, Mustonen J, Groop PH, Lehto M. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care*. 2011;34:1809-1815.

[16] Osborn MJ, Rosen SM, Rothfield L, Zeleznick LD, Horecker BL. Lipopolysaccharide of the Gram-Negative Cell Wall. *Science*. 1964;145:783-789.

[17] Gallay P, Barras C, Tobias PS, Calandra T, Glauser MP, Heumann D. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein in human serum determines the tumor necrosis factor response of monocytes to LPS. *J Infect Dis*. 1994;170:1319-1322.

[18] Hailman E, Lichenstein HS, Wurfel MM, Miller DS, Johnson DA, Kelley M, Busse LA, Zukowski MM, Wright SD. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein accelerates the binding of LPS to CD14. *J Exp Med*. 1994;179:269-277.

[19] Bazil V, Strominger JL. Shedding as a mechanism of down-modulation of CD14 on stimulated human monocytes. *J Immunol*. 1991;147:1567-1574.

[20] Hiki N, Berger D, Dentener MA, Mimura Y, Buurman MA, Prigl C, Seidelmann M, Tsuji E, Kaminishi M, Beger HG. Changes in endotoxin-binding proteins during major elective surgery: Important role for soluble CD14 in regulation of biological activity of systemic endotoxin. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 1999;6:844-850.

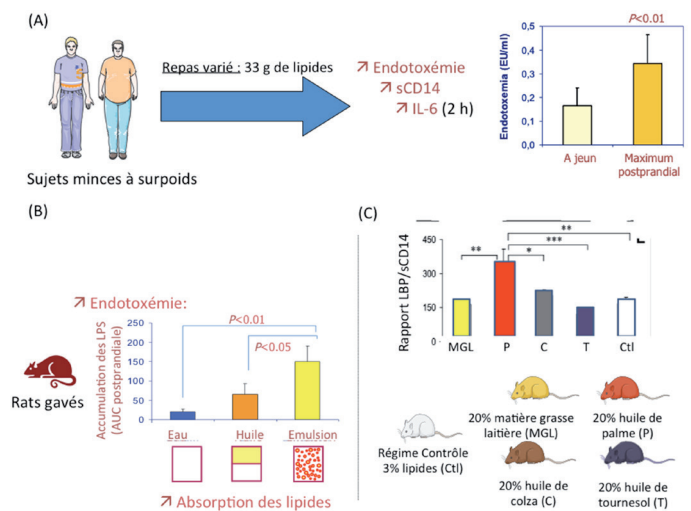
[21] Matsushita H, Ohta S, Shiraishi H, Suzuki S, Arima K, Toda S, Tanaka H, Nagai H, Kimoto M, Inokuchi A, Izuahara K. Endotoxin tolerance attenuates airway allergic inflammation in model mice by suppression of the T-cell stimulatory effect of dendritic cells. *Int Immunol*. 2010;22:739-747.

[22] Lakatos PL, Kiss LS, Palatka K, Altorjay I, Antal-Szalmas P, Palyu E, Udvardy M, Molnar T, Farkas K, Veres G, Harsfalvi J, Papp J, Papp M. Serum Lipopolysaccharide-binding Protein and Soluble CD14

observée suite au régime contrôle^[29]. En outre, une infusion chronique à faible dose de LPS, similaire à celle observée suite au régime hyperlipidique, conduit à une prise de poids et au développement de l'insulino-résistance chez des souris nourries d'un régime normolipidique. Cependant, des souris KO-CD14 (génétiquement invalidées concernant le récepteur CD14) ne développent pas la prise de poids et l'insulino-résistance avec le régime hyperlipidique décrit précédemment, montrant ainsi l'importance de ce récepteur dans l'impact métabolique des endotoxines^[29]. De plus, l'augmentation plasmatique des LPS est moindre (1,4 fois par rapport au régime contrôle) quand les souris sont soumises à un régime contenant 40% d'énergie apportée par les lipides au lieu de 72%^[29]. Chez l'homme sain à risque cardiovasculaire, ces mêmes auteurs ont montré une corrélation positive entre la prise énergétique et l'endotoxémie^[30].

Différents auteurs ont ensuite mis en évidence le rôle de la phase postprandiale dans ce contexte. Une première étude chez l'homme menée par Erridge *et al.* a mis en évidence que chez des sujets minces à obèses, fumeurs occasionnels, un repas à base de toasts avec 50 g de beurre était suffisant pour augmenter de manière transitoire l'endotoxémie, 30 min après ingestion^[31]. Chez la souris, Ghoshal *et al.* ont montré que 90 minutes après un gavage avec de la trioléine (triglycéride simple de l'acide oléique, C18 :1), l'endotoxémie plasmatique était augmentée contrairement à un gavage avec de la tributyrine (triglycéride simple de l'acide butyrique C4 :0) qui n'induit pas de sécrétion de chylomicrons ou encore suite à un composé chimique bloquant la sécrétion des chylomicrons^[32]. De plus, l'équipe de Paresh Dandona a démontré, *via* plusieurs études chez des hommes sains et minces, une augmentation des LPS plasmatiques en période postprandiale suite à l'ingestion de repas riches en graisses, avec ou sans glucides^[33,34]. Plus récemment, nous avons montré chez l'Homme sain non-fumeur, normo-pondéré ou en surpoids, que la digestion d'un repas varié contenant 33 g de lipides de différentes sources (23 g de margarine à

FIGURE 2 : (A) la prise d'un repas contenant des lipides induit une endotoxémie postprandiale chez l'homme ; (B) chez le rat, les lipides et la stimulation de leur absorption par l'émulsification augmentent l'endotoxémie postprandiale ; (C) chez la souris, la composition de l'huile dans le régime hyperlipidique modifie le profil des transporteurs des endotoxines en lien avec le développement de l'inflammation. Adapté des références 35, 38 et 41.



base d'huile de tournesol, 9 g de beurre et 1 g d'huile d'olive) entraînait une élévation transitoire de l'endotoxémie et de sCD14. Ceci était suivi d'un pic significatif de la cytokine pro-inflammatoire IL-6 observé 2 h après l'ingestion du repas (Figure 2A)^[35]. De plus, nous avons montré par microscopie électronique et par des mesures d'endotoxémie, que les LPS étaient transportés en partie par les chylomicrons. Chez le rat, nous avons mis en évidence qu'un gavage avec une émulsion (huile de tournesol et lécithine) augmentait l'endotoxémie contrairement à un gavage avec la même huile non émulsionnée, l'accumulation postprandiale des endotoxines étant corrélée positivement avec celle des triglycérides suite à ces différentes charges en lipides (Figure 2B)^[35]. Enfin, des études très récentes confirment également ces résultats d'endotoxémie postprandiale chez des diabétiques de type 2^[36] et chez des obèses morbides^[37].

Are Markers of Disease Activity in Patients with Crohn's Disease. Inflammatory Bowel Diseases. 2011;17:767-777.

[23] Eichbaum EB, Harris HW, Kane JP, Rapp JH. Chylomicrons can inhibit endotoxin activity in vitro. J Surg Res. 1991;51:413-416.

[24] Harris HW, Grunfeld C, Feingold KR, Read TE, Kane JP, Jones AL, Eichbaum EB, Bland GF, Rapp JH. Chylomicrons alter the fate of endotoxin, decreasing tumor necrosis factor release and preventing death. J Clin Invest. 1993;91:1028-1034.

[25] Vreugdenhil AC, Rousseau CH, Hartung T, Greve JW, van 't Veer C, Buurman WA. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein mediates LPS detoxification by chylomicrons. J Immunol. 2003;170:1399-1405.

[26] Harris HW, Rockey DC, Chau P. Chylomicrons alter the hepatic distribution and cellular response to endotoxin in rats. Hepatology. 1998;27:1341-1348.

[27] Gautier T, Klein A, Deckert V, Desrumaux C, Ogier N, Sberna AL, Paul C, Le Guern N, Athias

A, Montagne T, Monier S, Piard F, Jiang XC, Masson D, Lagrost L. Effect of plasma phospholipid transfer protein deficiency on lethal endotoxemia in mice. J Biol Chem. 2008;283:18702-18710.

[28] Huang H, Liu T, Rose JL, Stevens RL, Hoyt DG. Sensitivity of mice to lipopolysaccharide is increased by a high saturated fat and cholesterol diet. J Inflamm (Lond). 2007;4:22.

[29] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, Waget A, Delmee E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrieres J, Tanti JF, Gibson GR, Castella L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes. 2007;56:1761-1772.

[30] Amar J, Burcelin R, Ruidavets JB, Cani PD, Fauvel J, Alessi MC, Chamontin B, Ferrieres J. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. Am J Clin Nutr. 2008;87:1219-1223.

[31] Erridge C, Attina T, Spickett CM, Webb DJ. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. American Journal of Clinical Nutrition. 2007;86:1286-1292.

[32] Ghoshal S, Witta J, Zhong J, de Villiers W, Eckhardt E. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. J Lipid Res. 2009;50:90-97.

[33] Ghanim H, Sia CL, Upadhyay M, Korzeniewski K, Viswanathan P, Abuaysheh S, Mohanty P, Dandona P. Orange juice neutralizes the proinflammatory effect of a high-fat, high-carbohydrate meal and prevents endotoxin increase and Toll-like receptor expression. Am J Clin Nutr. 2010;91:940-949.

[34] Deepurkar R, Ghanim H, Friedman J, Abuaysheh S, Sia CL, Mohanty P, Viswanathan P, Chaudhuri A, Dandona P. Differential effects of cream, glucose, and orange juice on inflammation, endotoxin, and the expression of Toll-like receptor-4 and suppressor of cytokine signaling-3. Diabetes Care. 2010;33:991-997.

[35] Laugerette F, Vors C, Geloën A, Chauvin MA, Soulage C, Lambert-Porcheron S, Peretti N, Alligier M, Burcelin R, Laville M, Vidal H, Michalski MC. Emulsified lipids increase endotoxemia: possible role in early postprandial low-grade inflammation. Journal of Nutritional Biochemistry. 2011;22:53-59.

[36] Harte AL, Varma MC, Tripathi G, McGee KC, Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Sabico S, O'Hare JP, Ceriello A, Saravanan P, Kumar S, McTernan PG. High fat intake leads to acute postprandial exposure to circulating endotoxin in type 2 diabetic subjects. Diabetes Care. 2012;35:375-382.

[37] Clemente-Postigo M, Queipo-Ortuno MI, Murri M, Boto-Ordonez M, Perez-Martinez P, Andres-Lacueva C, Cardona F, Tinahones FJ. Endotoxin increase after fat overload is related to postprandial hypertriglyceridemia in morbidly obese patients. J Lipid Res. 2012;53:973-978.

[38] Laugerette F, Furet JP, Debarb C, Daira P, Loizon E, Geloën A, Soulage CO, Simonet C, Lefils-Lacourtablaise J, Bernoud-Hubac N, Bodenec J, Peretti N, Vidal H, Michalski MC. Oil composition of high fat diet affects

differently metabolic inflammation in connexion with endotoxin receptors in mice. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2012;302:E374-E386.

[39] Stoll LL, Denning GM, Li WG, Rice JB, Harrelson AL, Romig SA, Gunnlaugsson ST, Miller FJ, Weintraub NL. Regulation of endotoxin-induced proinflammatory activation in human coronary artery cells: Expression of functional membrane-bound CD14 by human coronary artery smooth muscle cells. Journal of Immunology. 2004;173:1336-1343.

[40] Fernandez-Real JM, Perez del Pulgar S, Luche E, Moreno-Navarrete JM, Waget A, Serino M, Soriano E, Sanchez-Pla A, Pontaga FC, Vendrell J, Chacon MR, Ricart W, Burcelin R, Zorzano A. CD14 modulates inflammation-driven insulin resistance. Diabetes. 2011;60:2179-2186.

[41] Laugerette F, Vors C, Peretti N, Michalski MC. Complex links between dietary lipids, endogenous endotoxins and metabolic inflammation. Biochimie. 2011;93:39-45.

L'ensemble de ces résultats met en évidence que les régimes alimentaires déséquilibrés et notamment riches en lipides entraînent une augmentation de l'endotoxémie, notamment via les phases postprandiales successives, qui peut contribuer au développement et au maintien de l'inflammation à bas-bruit.

LA COMPOSITION DES MATIÈRES GRASSES INFLUE SUR LE DÉVELOPPEMENT D'UNE INFLAMMATION À BAS BRUIT EN LIEN AVEC LES ENDOTOXINES

Plusieurs études, dont celles de notre équipe, ont montré que l'endotoxémie métabolique peut être générée par l'absorption intestinale des LPS suite à la digestion d'un repas riche en lipides ; cependant, aucune n'avait jusqu'à ce jour étudié si la composition de ces matières grasses pouvait influencer l'endotoxémie. De plus, la plupart des études réalisées chez les rongeurs utilisent des régimes dont l'apport énergétique fourni par les lipides est supérieur à 60% et souvent à base de saindoux et dépourvus de glucides^[29]. Nous avons donc effectué une étude pour comparer les effets de différentes huiles sur les marqueurs d'endotoxémie et l'inflammation associée. Nous avons soumis des souris pendant 8 semaines à 4 régimes hyperlipidiques différents, enrichis en matière grasse laitière, huile de palme (raffinée, non hydrogénée), huile de colza ou huile de tournesol. L'apport énergétique fourni par les lipides dans ces régimes se rapprochait de la réalité des régimes occidentaux, à savoir ~38% d'énergie apportée par ces derniers (soit ~20 g/100 g de régime) ; les huiles étant incorporées dans les croquettes d'entretien des souris (principalement à base de céréales et de protéines de soja et de poisson). Nous avons montré que les souris nourries avec le régime enrichi en huile de palme présentaient le taux plasmatique d'IL-6 le plus élevé avec une forte augmentation de l'expression de la cytokine pro-inflammatoire IL-1 β et des récepteurs des endotoxines TLR4 et CD14 dans le tissu adipeux^[38]. Cette inflammation plus importante dans ce groupe était (i) associée à une proportion augmentée d'*E. Coli* dans le microbiote et (ii) fortement corrélée avec la proportion relative des transporteurs plasmatiques des endotoxines. En particulier, le rapport LBP/sCD14 était plus élevé dans ce groupe ayant développé une inflammation métabolique, par rapport aux groupes enrichis en huiles de

tournesol ou de colza, ou en matière grasse laitière, qui n'ont pas développé d'inflammation (Figure 2C). Or, ce rapport entre transporteurs des LPS est connu pour être augmenté lors d'une réponse inflammatoire aiguë^[39]. Le groupe nourri du régime enrichi en huile de colza présentait quant à lui la concentration plasmatique la plus élevée en sCD14 ainsi qu'une moindre présence de marqueurs inflammatoires dans le plasma. Dans le tissu adipeux également, une moindre expression des marqueurs inflammatoires et des récepteurs aux LPS était observée dans ce groupe. Or, il a été récemment proposé que sCD14 puisse exercer des effets métaboliques bénéfiques dans le contexte de l'insulinorésistance induite par l'inflammation^[40]. Ainsi, nos résultats suggèrent qu'un régime enrichi en huile de palme résulte en un transport plus actif et davantage proinflammatoire des LPS vers les tissus cibles *via* un taux élevé de LBP et une plus faible concentration plasmatique de sCD14. A l'inverse, un régime enrichi avec de l'huile de colza résulte en une moindre inflammation systémique et dans le tissu adipeux, notamment via une augmentation de sCD14^[38]. Notre étude montre que la composition en lipides des régimes alimentaires module différemment leur résultante inflammatoire au travers du métabolisme des endotoxines.

CONCLUSION

La relation entre les régimes obésogènes et l'endotoxémie est un nouveau concept contribuant à expliquer le développement et le maintien d'un état inflammatoire sub-clinique. Plusieurs études dont les nôtres appuient l'idée que la digestion d'un repas riche en lipides augmente l'absorption des endotoxines présentes dans le tractus gastrointestinal, dont le devenir va ensuite dépendre de leur prise en charge par différents types de transporteurs. Les conséquences à long terme de cette endotoxémie postprandiale, se répétant repas après repas, doivent encore être élucidées. Cependant, nos travaux permettent d'envisager qu'en modulant la quantité, la composition, et/ou la structure des lipides alimentaires, des stratégies nutritionnelles puissent être mises en place pour limiter ces phénomènes dans le but de contribuer à prévenir l'inflammation à bas-bruit caractéristique des maladies métaboliques^[41].

Contact : Claudie Gestin – Tél : 33 (0)5 56 36 00 44

Organisation nationale interprofessionnelle des graines et fruits oléagineux
11 rue de Monceau – CS 60003 – 75378 PARIS cedex 08 – FRANCE

Institut des Corps Gras

11 rue G. Monge – Parc Industriel Bersol 2 – 33600 PESSAC – FRANCE

NEUROLOGIE

Bowman GL, Silbert LC, Howieson D, Dodge HH, Traber MG, Frei B, Kaye JA, Shannon J, Quinn JF.

Nutrient biomarker patterns, cognitive function, and MRI measures of brain aging.

Neurology. 2012 ; 78(4) : 241-9.

Tan ZS, Harris WS, Beiser AS, Au R, Himali JJ, Debette S, Pikula A, Decarli C, Wolf PA, Vasan RS, Robins SJ, Seshadri S.

Red blood cell ω -3 fatty acid levels and markers of accelerated brain aging.

Neurology. 2012 ; 78(9) : 658-64.

Yuen AW, Flugel D, Poepel A, Bell GS, Peacock JL, Sander JW.

Non-randomized open trial of eicosapentaenoic acid (EPA), an omega-3 fatty acid, in ten people with chronic epilepsy.

Epilepsy Behav. 2012 ; 23(3) : 370-2.

Gu Y, Schupf N, Cosentino SA, Luchsinger JA, Scarmeas N.

Nutrient intake and plasma β -amyloid.

Neurology. 2012 ; 78(23) : 1832-40.

Gu Y, Janoschka S, Ge S.

Neurogenesis and Hippocampal Plasticity in Adult Brain.

Curr Top Behav Neurosci. 2012. Aug 10.

OBÉSITÉ

Barber MN, Risis S, Yang C, Meikle PJ, Staples M, Febbraio MA, Bruce CR.

Plasma lysophosphatidylcholine levels are reduced in obesity and type 2 diabetes.

PLoS One. 2012 ; 7(7) : e41456.

Mohankumar SK, Hanke D, Siemens L, Cattini A, Enns J, Shen J, Reaney M, Zahradka P, Taylor CG.

Dietary supplementation of trans-11-vaccenic acid reduces adipocyte size but neither aggravates nor attenuates obesity-mediated metabolic abnormalities in fa/fa Zucker rats.

Br J Nutr. 2012 ; 23 : 1-9.

Dong M, Zheng Q, Ford SP, Nathanielsz PW, Ren J.

Maternal obesity, lipotoxicity and cardiovascular diseases in offspring.

J Mol Cell Cardiol. 2012 ; S0022-2828(12)00328-8.

Farley TA.

The role of government in preventing excess calorie consumption: the example of New York City.

JAMA. 2012 ; 308(11) : 1093-4.

MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

Ernest CP, Kupper JS, Thompson AM, Guo W, Church T.

Complementary effects of multivitamin and omega-3 fatty acid supplementation on indices of cardiovascular health in individuals with elevated homocysteine.

Int J Vitam Nutr Res. 2012 ; 82(1) : 41-52.

Baum SJ, Kris-Etherton PM, Willett WC, Lichtenstein AH, Rudel LL, Maki KC, Whelan J, Ramsden CE, Block RC.

Fatty acids in cardiovascular health and disease: a comprehensive update.

J Clin Lipidol. 2012 ; 6(3) : 216-34.

Johnson GH, Fritsche K.

Effect of dietary linoleic acid on markers of inflammation in healthy persons: a systematic review of randomized controlled trials.

J Acad Nutr Diet. 2012 ; 112(7) : 1029-41.

de Oliveira Otto MC, Mozaffarian D, Kromhout D, Bertoni AG, Sibley CT, Jacobs DR Jr, Nettleton JA.

Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.

Am J Clin Nutr. 2012 ; 96(2) : 397-404.

Lemaitre RN, Sitlani C, Song X, King IB, McKnight B, Spiegelman D, Sacks FM, Djoussé L, Rimm EB, Siscovick DS, Mozaffarian D.

Circulating and dietary α -linolenic acid and incidence of congestive heart failure in older adults: the Cardiovascular Health Study.

Am J Clin Nutr. 2012 ; 96(2) : 269-74.

INFLAMMATION

Rangel-Huerta OD, Aguilera CM, Mesa MD, Gil A.

Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids supplementation on inflammatory biomarkers: a systematic review of randomised clinical trials.

Br J Nutr. 2012 ; 107 Suppl 2:S159-70. Review.

van Dijk SJ, Feskens EJ, Bos MB, de Groot LC, de Vries JH, Müller M, Afman LA.

Consumption of a high monounsaturated fat diet reduces oxidative phosphorylation gene expression in peripheral blood mononuclear cells of abdominally overweight men and women.

J Nutr. 2012 ; 142(7) : 1219-25.

Baranowski M, Enns J, Blewett H, Yakandawala U, Zahradka P, Taylor CG.

Dietary flaxseed oil reduces adipocyte size, adipose monocyte chemoattractant protein-1 levels and T-cell infiltration in obese, insulin-resistant rats.

Cytokine. 2012 ; 59(2) : 382-91.

CANCERS

McCarty MF.

Minimizing the cancer-promotional activity of cox-2 as a central strategy in cancer prevention.

Med Hypotheses. 2012 ; 78(1) : 45-57.

Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, Cook NR, Albert MA, Gordon D, Zaharris E, Macfadyen JG, Danielson E, Lin J, Zhang SM, Buring JE.

The VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease.

Contemp Clin Trials. 2012 ; 33(1) : 159-71.

Chajès V, Torres-Mejía G, Biessy C, Ortega-Olvera C, Angeles-Llerenas A, Ferrari P, Lazcano-Ponce E, Romieu I.

ω -3 and ω -6 Polyunsaturated fatty acid intakes and the risk of breast cancer in Mexican women: impact of obesity status.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 ; 21(2) : 319-26.

Andreeva VA, Touvier M, Kesse-Guyot E, Julia C, Galan P, Hercberg S.

B vitamin and/or ω -3 fatty acid supplementation and cancer: ancillary findings from the supplementation with folate, vitamins B6 and B12, and/or omega-3 fatty acids (SU.FOL.OM3) randomized trial.

Arch Intern Med. 2012 ; 172(7) : 540-7.

Alfano CM, Imayama I, Neuhauser ML, Kiecolt-Glaser JK, Smith AW, Meeske K, McTiernan A, Bernstein L, Baumgartner KB, Ulrich CM, Ballard-Barbash R.

Fatigue, inflammation, and ω -3 and ω -6 fatty acid intake among breast cancer survivors.

J Clin Oncol. 2012 ; 30(12) : 1280-7.

Gerber M.

Omega-3 fatty acids and cancers: a systematic update review of epidemiological studies.

Br J Nutr. 2012 ; 107 Suppl 2 : S228-39. Review.

Contact : Claudie Gestin – Tél : 33 (0)5 56 36 00 44

Organisation nationale interprofessionnelle des graines et fruits oléagineux
11 rue de Monceau – CS 60003 – 75378 PARIS cedex 08 – FRANCE

Institut des Corps Gras

11 rue G. Monge – Parc Industriel Bersol 2 – 33600 PESSAC – FRANCE

CONGRÈS 2013

Plant Lipids : structure, metabolism and function

27 janvier-01 février 2013

Organisateur : Gordon Research conference
Lieu : Galveston, Texas
Site : <http://www.grc.org/>

2nd International Conference on Prehypertension & Cardiometabolic Syndrome

31 janvier-03 février 2013

Organisateur : PReHT
Lieu : Barcelone, Espagne
Site : <http://www.prehypertension.org/>

Journée Annuelle B. Delessert : Secrets du microbiote. La sédentarité : une nouvelle maladie nutritionnelle

1^{er} février 2013

Organisateur : Institut B. Delessert
Lieu : Paris, France
Site : <http://www.jabd.fr/opencms/sites/fr/index.html>

7th International Symposium on Deep-Frying

20-22 février 2013

Organisateur : EFL, AOCs
Lieu : San Francisco, USA
Site : <http://www.eurofedlipid.org/meetings/sanfrancisco2013/index.php>

2nd International Congress of Translational Research in Human Nutrition

8-9 mars 2013

Organisateur : CRNH
Lieu : Clermont-Ferrand, France
Site : <http://www.ictrhn2013.com/>

8^{ème} Congrès International Goût Nutrition Santé : acides gras et protéines

19-20 mars 2013

Organisateur : Pôle de Compétitivité Vitagora
Lieu : Dijon, France
Site : <http://www.gout-nutrition-sante.com/>

Dietecom : Journées de Nutrition Pratique

21-22 mars 2013

Organisateur : Dietecom
Lieu : Paris, France
Site : <http://www.dietecom.com/>

Bien manger : pourquoi, comment? ou les effets néfastes de la dénaturation alimentaire sur la santé

23 mars 2013

Organisateur : Cerden
Lieu : Paris, France
Site : <http://www.cerden.be/>

Diabète 2013

26-29 mars 2013

Organisateur : Société du Diabète
Lieu : Dijon, France
Site : <http://www.congres-sfd.com/>

OFI Middle East

9-10 Avril 2013

Organisateur : OFI
Lieu : Caire, Egypte
Site : <http://www.ofievents.com/middle-east/>

104th AOCs Annual Meeting,

28 Avril-1 Mai 2013,

Organisateur : AOCs
Lieu: Montreal, Quebec, Canada
Site : <http://annualmeeting.aocs.org/>

Lipid maps Annual Meeting 2013 : impact of lipidomics on non alcoholic fatty liver disease and oxidized lipids

7-8 mai 2013

Organisateur : Lipidmaps
Lieu : La Jolla, Canada
Site : <http://www.lipidmaps.org/>

Sustainable diet & food security

28-29 mai 2013

Organisateur : SFN, Belgian Nutrition Society et la Nutrition Society
Lieu : Lille

51^{èmes} Journées d'Etudes AFDN

30-31 mai-1er juin 2013

Organisateur : AFDN
Lieu : Montpellier
Site : <http://je.afdn.org/>

27th Nordic Lipidforum Symposium

17-19 juin 2013

Organisateur : Nordisk LipidForum
Lieu : Helsinki, Finlande
Site : <http://www.lipidforum.info/>

3^{ème} Journée de l'Alimentation à l'Hôpital, en EHPAD et maison de retraite

20 juin 2013

Organisateur : AFDN
Lieu : Paris, France
Site : <http://www.journee-alimentation-hopital.org/>

6th European Symposium on Plant Lipids

7-10 juillet 2013

Organisateur : EFL
Lieu : Bordeaux, France
Site : <http://www.eurofedlipid.org/>

International Conference on Food Science and Nutrition

8-9 juillet 2013

Lieu : Londres, Royaume-Uni
Organisateur : ICFSN
Site : <https://www.waset.org/>

20th International Congress of Nutrition

15-20 septembre 2013

Organisateur : SEN (Sociedad Espanol de Nutricion)
Lieu : Grenade, Espagne
Site : <http://www.icn2013.com/>

54th International Conference on the Bioscience of Lipids

17-21 septembre 2013

Lieu : Bari, Italie
Site : <http://www.icbl.unibe.ch/index.php?id=81>

11th Euro Fed Lipid : Oils, Fats and Lipids : new strategies for a high quality future

27-30 octobre 2013

Organisateur : EFL
Lieu : Antalya, Turquie
Site : <http://www.eurofedlipid.org/>

lipid'nutri+