

Acides gras à chaîne courte et néoglucogenèse : quels bénéfices ?

Gilles Mithieux

UMR INSERM 1213

Faculté de Médecine Laennec Lyon-Est

Les fibres alimentaires fermentescibles, que l'on trouve dans les fruits et les légumes, produisent des avantages métaboliques en termes de poids corporel et de contrôle glycémique, mais les mécanismes sous-jacents étaient encore mal compris. D'autre part, des données récentes indiquent que la néoglucogenèse d'origine intestinale (NGI) exerce des effets bénéfiques sur l'homéostasie énergétique et glucidique. Nous avons montré que les acides gras à chaîne courte (AGCC), tels que le propionate et le butyrate, qui sont générés par la fermentation des fibres fermentescibles par le microbiote intestinal, activent la NGI par des mécanismes complémentaires. Le butyrate active l'expression des gènes régulateurs de la NGI par un mécanisme dépendant de l'AMPc. Le propionate quant à lui active l'expression des gènes par l'intermédiaire d'un circuit nerveux intestin-cerveau impliquant le récepteur des AGCC appelé FFAR3. Le propionate sert également en tant que substrat de la NGI. Les bénéfices métaboliques sur le poids corporel et le contrôle glycémique induits par les AGCC ou les fibres alimentaires chez les souris normales sont absents chez les souris déficientes pour la NGI, en dépit de modifications similaires dans la composition du microbiote intestinal. Ainsi, l'induction de la NGI par les AGCC est bien responsable des avantages métaboliques associés aux AGCC et aux fibres fermentescibles.

Bénéfices métaboliques liées aux fibres alimentaires et aux AGCC

Les facteurs environnementaux comme les modes de vie sédentaires et les alimentations hypercaloriques contribuent à l'incidence croissante de l'obésité et du diabète de type 2. Il est bien établi que la qualité de l'alimentation peut être améliorée en réduisant la consommation de graisses et de sucres simples tout en augmentant la consommation de fibres alimentaires. Essentiellement d'origine végétale, les fibres alimentaires sont la partie indigestible des aliments. Elles se divisent en deux composantes principales :

- les fibres insolubles (principalement la cellulose et la lignine)
- les fibres fermentescibles, dites aussi solubles, telles que les galacto-oligosaccharides (GOS) et les fructo-oligosaccharides (FOS), qui sont fermentés par la flore intestinale en AGCC (acétate, propionate et butyrate)⁽¹⁾.

Il est connu depuis très longtemps que les régimes enrichis en fibres améliorent la sensibilité à l'insuline et la tolérance au glucose, aussi bien chez les indivi-

du minces⁽²⁾, que chez les obèses diabétiques⁽³⁻⁴⁾. On considère généralement que les effets bénéfiques des fibres fermentescibles sont conférés par les AGCC et qu'ils sont liés à la régulation du poids corporel, que les fibres fermentescibles contribuent à diminuer. Cependant, elles ne diminuent généralement pas la prise alimentaire, ce qui a fortement suggéré que le bénéfice sur le poids serait plutôt lié à une augmentation de la dépense énergétique de repos⁽⁵⁾. Les AGCC produits sont aussi des molécules de signalisation, agissant non seulement en tant que modulateurs importants de l'épigénome (en modifiant l'acétylation des histones), mais aussi en tant que ligands pour les récepteurs couplés aux protéines G FFAR3 et FFAR2⁽⁶⁾.

À certains égards, les bénéfices des fibres solubles sur l'homéostasie énergétique et glucidique peuvent paraître paradoxaux. Tout d'abord, le butyrate est un substrat énergétique clé pour les colonocytes et entérocytes⁽⁷⁾. Ainsi, on peut se demander comment une récupération d'énergie supplémentaire pourrait être conciliée avec un avantage en terme d'homéostasie énergétique ? Deuxièmement, le propionate est classiquement décrit comme

numéro
149

JANVIER - FÉVRIER
2016

(1) Flint H.J., Scott K.P., Louis P. et al. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 9 577–589. (2012).

(2) Robertson M.D., Currie J.M., Morgan L.M. et al. Prior short-term consumption of resistant starch enhances postprandial insulin sensitivity in healthy subjects. *Diabetologia* 46 659–665. (2003).

(3) Mendeloff A.I. Dietary fiber and human health. *N. Engl. J. Med.* 297 811–814. (1977).

(4) Ray T.K., Mansell K.M., Knight L.C. et al. Long-term effects of dietary fiber on glucose tolerance and gastric emptying in noninsulin-dependent diabetic patients. *Am. J. Clin. Nutr.* 37 376–381. (1983).

(5) Layden B.T., Angueira A.R., Brodsky M. et al. Short chain fatty acids and their receptors: new metabolic targets. *Transl. Res. J. Lab. Clin. Med.* 3 131–140. (2013).

(6) Brown A.J., Goldsworthy S.M., Barnes A.A., et al. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J. Biol. Chem.* 278 11312–11319. (2003).

(7) Donohoe D.R., Garge N., Zhang X. et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the Mammalian colon. *Cell Metab.* 13 517–526. (2011).

(8) Anderson J.W., and Bridges S.R. Short-chain fatty acid fermentation products of plant fiber affect glucose metabolism of isolated rat hepatocytes. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. Soc. Exp. Biol. Med. New York N* 177 372–376. (1984).

(9) Clore J.N., Stillman J., and Sugerma H. Glucose-6-phosphatase flux in vitro is increased in type 2 diabetes. *Diabetes* 49 969–974. (2000).

(10) Magnusson I., Rothman D.L., Katz L.D. et al. Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A ¹³C nuclear magnetic resonance study. *J. Clin. Invest.* 90 1323–1327. (1992).

(11) Mithieux G., Rajas F., Gautier-Stein A. A novel role for glucose 6-phosphatase in the small intestine in the control of glucose homeostasis. *J. Biol. Chem.* 279 44231–44234. (2004b).

(12) Crosset M., Rajas F., Zitoun C. et al. Rat small intestine is an insulin-sensitive gluconeogenic organ. *Diabetes* 50 740–746. (2001).

(13) Duraffourd C., De Vadder F., Goncalves D. et al. Mu-opioid receptors and dietary protein stimulate a gut-brain neural circuitry limiting food intake. *Cell* 150 377–388. (2012).

(14) Mithieux G., Misery P., Magnan C. et al. Portal sensing of intestinal gluconeogenesis is a mechanistic link in the diminution of food intake induced by diet protein. *Cell Metab.* 2 321–329. (2005).

(15) Pillot B., Soty M., Gautier-Stein A. et al. Protein feeding promotes redistribution of endogenous glucose production to the kidney and potentiates its suppression by insulin. *Endocrinology* 150 616–624. (2009).

(16) Troy S., Soty M., Ribeiro L. et al. Intestinal gluconeogenesis is a key factor for early metabolic changes after gastric bypass but not after gastric lap-band in mice. *Cell Metab.* 8 201–211. (2008).

un substrat très efficace pour la néoglucogénèse hépatique⁽⁸⁾. Or, une augmentation de la production hépatique de glucose est reconnue comme un facteur de résistance à l'insuline, conduisant au diabète de type 2⁽⁹⁻¹⁰⁾. Ce qui est *a priori* contradictoire avec un bénéfice métabolique des fibres solubles sur le contrôle glycémique. Il est à noter que la plupart des études mettant en exergue le propionate en tant que substrat de la néoglucogénèse ont été réalisées avant que l'intestin n'ait été décrit comme un organe néoglucogénique⁽¹¹⁻¹²⁾.

Or, les études de notre laboratoire ont montré que la néoglucogénèse intestinale (NGI) induit des effets bénéfiques sur l'homéostasie du glucose et de l'énergie. Nous avons montré que le glucose libéré par la NGI est détecté par un capteur de glucose de la veine porte qui transmet un signal au cerveau *via* le système nerveux gastro-intestinal, promouvant ainsi des effets bénéfiques sur la prise alimentaire et le métabolisme du glucose en inhibant la production hépatique de glucose et en augmentant sa sensibilité à l'insuline. Cette chaîne d'événements est d'une importance particulière dans les effets bénéfiques induits par les régimes hyperprotéinés⁽¹³⁻¹⁵⁾ et après les chirurgies de l'obésité de type by-pass gastrique⁽¹⁶⁾. Nous avons alors émis l'hypothèse que le propionate pourrait être un substrat de la NGI plutôt que d'être un substrat de la néoglucogénèse hépatique (puisque le propionate est produit dans la lumière intestinale), ce qui aurait pu expliquer les effets bénéfiques des fibres solubles.

Il est intéressant de remarquer qu'un regain d'intérêt pour les AGCC a émergé récemment en raison de l'association identifiée entre la composition du microbiote intestinal et l'obésité et/ou ses pathologies associées⁽¹⁾. Le microbiote des individus obèses pourrait ainsi avoir une plus grande capacité de récupération d'énergie que le microbiote d'individus maigres et plusieurs études ont montré une influence majeure des régimes riches en matières grasses sur la composition du microbiote intestinal chez les rongeurs⁽¹⁷⁾.

En outre, des études récentes chez les humains obèses indiquent que des compositions du microbiote spécifiques pourraient être associés au contrôle glycémique⁽¹⁸⁾. De façon intéressante, il est bien connu que les fibres alimentaires sont associées à des altérations marquées de la composition du

microbiote intestinal⁽¹⁹⁾, ce qui a remis au goût du jour l'intérêt de la communauté scientifique pour les effets métaboliques bénéfiques des AGCC.

Les fibres alimentaires et les AGCC induisent la néoglucogénèse intestinale

Lorsque nous avons étudié l'incorporation des carbones du propionate dans le glucose chez le rat, nous avons observé que ces carbones (marqués au carbone 14) sont incorporés activement dans le glucose circulant dans le sang de la veine porte, dès la sortie de l'intestin⁽²⁰⁾. Ceci a permis de démontrer que le propionate est bien un substrat de la NGI. En outre, nous avons étudié l'expression des gènes de la NGI chez des rats alimentés par une nourriture supplémentée en fibres solubles (des FOS) ou en propionate ou encore en butyrate. Une forte induction des gènes régulateurs de la NGI (glucose-6 phosphatase (G6Pase) et phosphoenolpyruvate carboxykinase-forme cytosolique) dans le jéjunum avec les 3 types de régime. Il est à noter que l'induction de la méthylmalonyl-CoA mutase, l'enzyme responsable du métabolisme du propionate, a également lieu chez les rats supplémentés en propionate spécifiquement. Fait intéressant, l'induction de l'expression des gènes de la néoglucogénèse a également lieu dans le côlon, alors que l'on sait que c'est dans le côlon que réside majoritairement le microbiote intestinal. Sur le plan des mécanismes, le butyrate stimule l'expression des gènes de la néoglucogénèse directement dans la muqueuse de l'entérocyte *via* une augmentation de l'AMPc intracellulaire, ce dernier étant un facteur clé de régulation de l'expression des gènes de la néoglucogénèse intestinale⁽²¹⁾. Ceci est le résultat d'un mécanisme surprenant lié à sa grande capacité à générer de l'ATP, ce qui stimule l'adénylate cyclase par un effet substrat.

Ce n'est pas le cas du propionate, qui va agir *via* un circuit neuronal partant de la veine porte jusqu'au cerveau, initié par sa liaison (en tant qu'agoniste) au récepteur des AGCC FFAR3. Ce signal va induire un arc réflexe à destination de l'intestin qui va activer l'expression intestinale des gènes de la NGI, le peptide intestinal vasoactif jouant un rôle clé comme neuromédiateur local⁽²²⁾. Il est remarquable que les deux voies vagale

et spinale sont impliquées dans la transmission du signal vers le cerveau, alors qu'on pense généralement que la voie vagale est prépondérante dans les signalisations gastro-intestinales à destination centrale. Quel que soit le mécanisme (expression génique et/ou incorporation en tant que substrat dans le cas du propionate), il en résulte pour les 3 régimes une libération de glucose dans le sang portal (jusqu'à environ 20% de la production endogène de glucose pour l'alimentation enrichie en propionate) pendant la période dite post-absorptive qui suit la période de digestion des aliments ⁽²⁰⁾.

Bénéfices métaboliques des fibres fermentescibles : quels mécanismes ?

Comme attendu s'agissant des fibres solubles ou des AGCC, les 3 régimes sont associés à plusieurs avantages métaboliques pour les rats, englobant une modération du gain de poids corporel associée à une diminution de l'accumulation de tissu adipeux (provenant de la dépense énergétique accrue), une meilleure tolérance à l'insuline et au glucose, une diminution de 10-15% de la glycémie à jeun et une diminution de l'activité hépatique de la G6Pase et de la production hépatique de glucose ⁽²⁰⁾. En accord avec un rôle de la détection portale de glucose dans ces améliorations métaboliques, les avantages sont strictement dépendants de l'intégrité du système nerveux périoral, puisqu'ils ne sont pas observés chez des rats dont la veine porte a été préalablement dénervée.

Pour tester le rôle causal de la NGI dans les effets observés, nous avons fait des études similaires chez des souris sauvages ou chez des souris dont nous avons supprimé la capacité de réaliser la NGI en supprimant par une manipulation génétique la G6Pase intestinale (I-G6Pase-KO). Les expériences ont été effectuées à la fois dans des conditions alimentation standard riche en amidon et dans des conditions d'alimentation riche en graisse et en saccharose (HF-HS). Qualitativement, l'inclusion de FOS dans le régime alimentaire des souris favorise les mêmes avantages métaboliques que chez les rats.

Toutefois, les effets sont amplifiés de façon marquée chez les souris sauvages alimen-

tées en régime HF-HS supplémenté en fibres, qui résistent de façon spectaculaire au développement de l'obésité et conservent à la fois la tolérance au glucose et à l'insuline ⁽²⁰⁾. L'observation la plus frappante a été dérivée des souris I-G6PC-KO. Chez ces souris dépourvues du signal bénéfique de la NGI, aucun avantage métabolique n'est observé avec le régime enrichi en fibres, ce qui prouve de façon indubitable le rôle causal de la NGI dans les améliorations métaboliques observées chez les souris sauvages.

Bénéfices métaboliques des fibres : quel rôle pour le microbiote ?

Nous nous sommes ensuite intéressés au rôle potentiel du microbiote dans les avantages métaboliques associés aux fibres. Comme chez les humains, l'abondance des principaux phylums du microbiote colique est considérablement modifiée par la supplémentation en fibres solubles chez les souris, mais indépendamment de leur patrimoine génétique (sauvages ou I-G6Pase-KO). Notamment, les fibres augmentent l'abondance des *Bacteroidetes*, un embranchement principal généralement associé à la santé métabolique et à la minceur, tout en réduisant l'abondance des *Firmicutes*, un phylum majeur généralement associé à l'obésité et aux maladies métaboliques ⁽²⁰⁾.

Cependant, malgré des changements similaires induits par les fibres dans la composition du microbiote dans les deux types de souris (I-G6PC-KO et sauvages), les résultats métaboliques sont radicalement différents : améliorations spectaculaires pour les souris sauvages, aucune amélioration chez les KO. Que la présence du microbiote intestinal soit essentielle est évident, puisque c'est lui qui convertit les fibres fermentescibles en AGCC. Cependant, nos données suggèrent fortement que les changements dans la composition du microbiote ne jouent pas de rôle en soi dans les effets des fibres. Par contre, ces avantages sont largement tributaires de la fonction néoglucogénique intestinale et de sa capacité à convertir les AGCC en signal glucose portal ⁽²⁰⁾.

Le schéma page suivante résume les effets des fibres sur l'homéostasie du glucose et de l'énergie.

(17) Tumbaugh P.J., Bäckhed F., Fulton L. et al. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 3 213–223. (2008).

(18) Karlsson F.H., Tremaroli V., Nookaew I. et al. Gut metagenome in European women with normal impaired and diabetic glucose control. *Nature* 498 99–103. (2013).

(19) Neyrinck A.M., Possemiers S., Verstraete W. et al. Dietary modulation of clostridial cluster XIVa gut bacteria (*Roseburia* spp.) by chitin-glucan fiber improves host metabolic alterations induced by high-fat diet in mice. *J. Nutr. Biochem.* 23 51–59. (2012).

(20) De Vadder F., Kovatcheva P., Goncalves D. et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell* 156 84–96. (2014).

(21) Gautier-Stein A., Zitoun C., Lalli E. et al. Transcriptional regulation of the glucose-6-phosphatase gene by cAMP/vasoactive intestinal peptide in the intestine. Role of HNF4alpha CREM HNF1alpha and C/EBPalpha. *J. Biol. Chem.* 281 31268–31278 (2006).

(22) De Vadder F., Plessier F., Gautier-Stein A. et al. Vasoactive intestinal peptide is a local mediator in a gut-brain neural axis activating intestinal gluconeogenesis. *Neurogastroenterol. Motil.* 27 443–448 (2015).

(23) Battezzati A., Caumo A., Martino F. et al. Nonhepatic glucose production in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 286 E129–135. (2004).

(24) Hayes M.T., Foo J., Besic V. et al. Is intestinal gluconeogenesis a key factor in the early changes in glucose homeostasis following gastric bypass? *Obes. Surg.* 21 759–762. (2011).

(25) Mithieux G. Comment about intestinal gluconeogenesis after gastric bypass in human in relation with the paper by Hayes et al. *Obes. Surg.* 22 1920–1922 (2011).

Conclusions

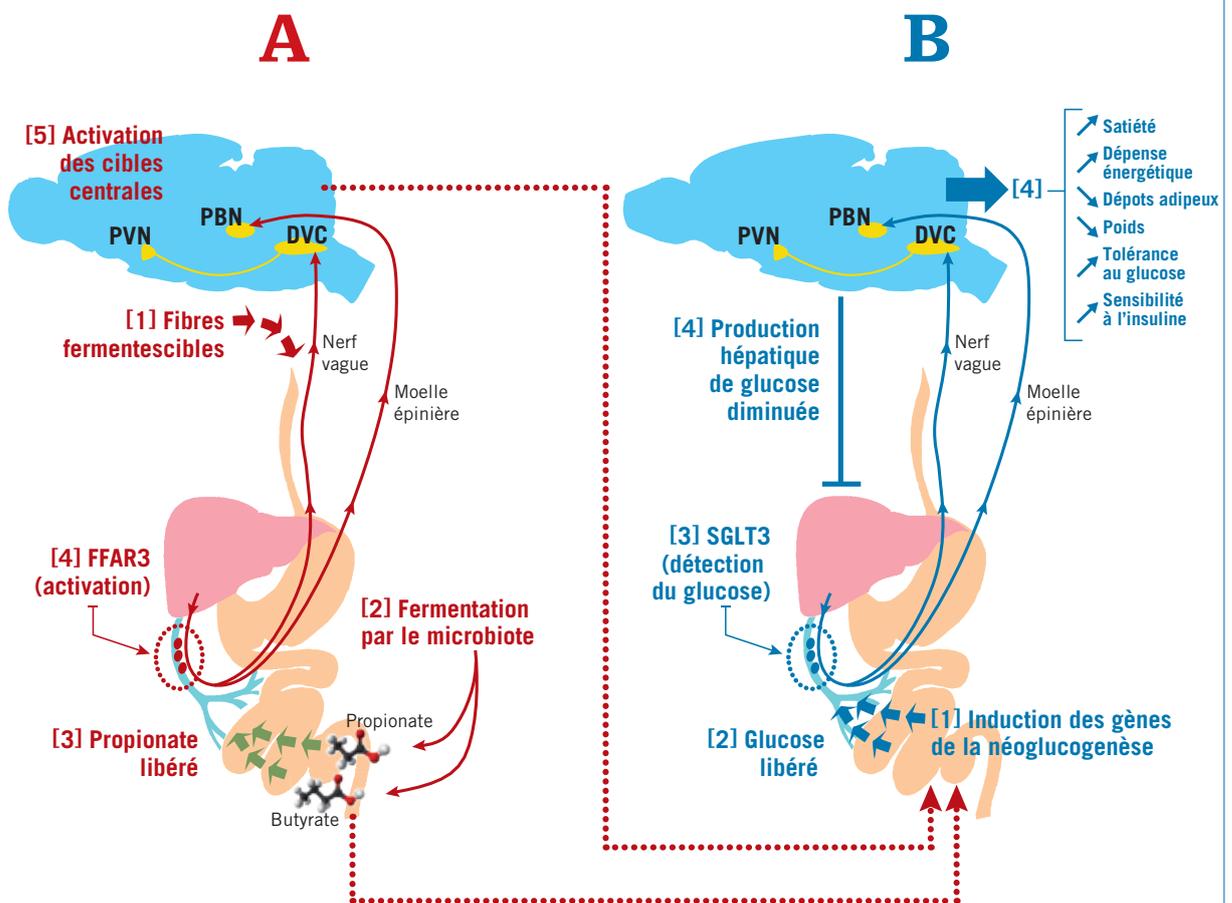
Nos travaux ont permis d'identifier un nouveau mécanisme reliant la fermentation microbienne des fibres alimentaires et la production colique des AGCC et les bénéfices métaboliques qu'on sait leur être associés depuis longtemps. Nous montrons que la NGI joue un rôle essentiel dans ces avantages métaboliques. Ces travaux ont ainsi mis

en lumière un mécanisme clé par lequel les AGCC, et surtout le propionate, peuvent influencer positivement sur le métabolisme de l'hôte. Aussi bien les effets bénéfiques des fibres fermentescibles sur le contrôle du poids et de la glycémie (1-5) que la NGI (23-25) ont été démontrés chez l'homme. Ces résultats pourraient donc ouvrir de nouvelles perspectives dans la prévention et/ou le traitement des maladies métaboliques.

Gilles Mithieux

UMR INSERM 1213 - Faculté de Médecine Laennec Lyon-Est

Effets des fibres sur l'homéostasie du glucose et de l'énergie



Les fibres fermentescibles ingérées [1] sont métabolisées par le microbiote intestinal en propionate et butyrate [2]. Le butyrate induit l'expression des gènes de la néoglucogenèse par un mécanisme dépendant de l'AMPc [B]. Le propionate libéré dans le sang [3] se lie à et active FFAR3 [4], pour envoyer un signal aux centres nerveux qui reçoivent les nerfs gastro-intestinaux sensitifs [5]. Un arc réflexe nerveux impliquant le peptide intestinal vasoactif active l'expression des gènes de la NGI [B].

L'induction des gènes de la NGI [1] et l'incorporation du propionate dans le glucose synthétisé se traduisent par la libération de glucose dans le sang portal [2], lequel se lie et active SGLT3 [3], qui envoie un signal nerveux aux régions centrales (notamment hypothalamiques) qui régulent l'homéostasie énergétique. Il en résulte [4] une inhibition de la production hépatique de glucose associée à des bénéfices sur l'homéostasie énergétique (satiété, dépense énergétique de repos) et le contrôle glycémique (tolérance au glucose et à l'insuline).

Rea IM, Dellet M, Mills KI et al.

Living long and ageing well: is epigenomics the missing link between nature and nurture?

Biogerontology 2016 ; doi:10.1007/S10522-015-9589-5.

Keating ST, El-Osta A.

Epigenetics and Metabolism

Circ Res 2015 ; 116(4) : 715-736.

Strandvik B.

Perinatal programming by diets with essential fatty acid deficient/high saturated fatty acids or different n-6/n-3 ratios for diseases in adulthood

Eur J Lipid Sci Technol 2015 ; 117(10) : 1513-21.

Leung PS, Shu SA, Chang C.

The Changing Geoepidemiology of Food Allergies

Clin Rev Allergy Immunol 2014 ;465(3):169-79

Weaver CM.

Bioactive Foods and Ingredients for Health

Adv Nutr 2014 ; 5(3) : 306S-311S.

Dauncey MJ.

Nutrition, the brain and cognitive decline: insights from epigenetics

Eur J Clin Nutr 2014 ; 68(11) : 1179-85.

Moneret-Vautrin DA.

Programmation fœtale de l'allergie alimentaire : génétique et épigénétique

Rev Fr Allergol 2014 ; 54(7) : 505-512.

Palmer DJ, Huang RC, Craig JM et al.

Nutritional Influences on Epigenetic Programming: Asthma, Allergy, and Obesity

Immunol Allergy Clin North Am 2014 ; 34(4) : 825-837.

Haggarty P.

Epigenetic consequences of a changing human diet

Proc Nutr Soc 2013 ; 72(4) : 363-71.

Koletzko B, Brands B, Poston L et al.

Early nutrition programming of long-term health

Proc Nutr Soc 2012 ; 71(3) : 371-378.

Teegarden D, Romieu I, Lelievre SA.

Redefining the impact of nutrition on breast cancer incidence: is epigenetics involved?

Nutr Res Rev 2012 ; 25(01) : 68-95.

Heitmann BL, Westerterp KR, Loos RJ et al.

Obesity: lessons from evolution and the environment

Obes Rev 2012 ; 13(10) : 910-22.

Dauncey MJ.

Recent advances in nutrition, genes and brain health

Proc Nutr Soc 2012 ; 71(4) : 581-91.

McNurlan MA.

New perspectives in the control of body protein metabolism

Br J Nutr 2012 ; 108(Suppl 2) : S94-S104.

Duthie SJ.

Epigenetic modifications and human pathologies: cancer and CVD.

Proc Nutr Soc 2011 ; 70(1) : 47-56.

Legler J, Hamers T, van Eck van der Sluijs-van de Bor M et al.

The OBELIX project: early life exposure to endocrine disruptors and obesity.

Am J Clin Nutr 2011 ; 94(6) : 1933S-8S.

Ford D, Ions LJ, Alatawi F et al.

The potential role of epigenetic responses to diet in ageing.

Proc Nutr Soc 2011 ; 70(3) : 374-84.

Prescott SL.

Allergic disease: understanding how in utero events set the scene.

Proc Nutr Soc 2010 ; 69(3) : 366-72.

Slattery ML, Wolff RK, Herrick JS et al.

Calcium, vitamin D, VDR genotypes, and epigenetic and genetic changes in rectal tumors.

Nutr Cancer 2010 ; 62(4) : 436-42.

Ontkova Michel M.

Épigénétique et cancer : nutrition et périconception

NAFAS 2010 ; 8(6) : 17-51.

Nystrom M, Mutanen M.

Diet and epigenetics in colon cancer

World J Gastroenterol 2009 ; 15(3) : 257-63.

Burdge GC, Lillycrop KA, Jackson AA.

Nutrition in early life, and risk of cancer and metabolic disease: alternative endings in an epigenetic tale?

Br J Nutr 2009 ; 101(5) : 619-30.

Le Clair C, Abbi T, Sandhu H et al.

Impact of maternal undernutrition on diabetes and cardiovascular disease risk in adult offspring

Can J Physiol Pharmacol 2009 ; 87(3) : 161-79.

Symonds ME, Stephenson T, Budge H.

Early determinants of cardiovascular disease: the role of early diet in later blood pressure control

Am J Clin Nutr 2009 ; 89(5) : 1518S-22S.

Stover PJ, Caudill MA.

Genetic and epigenetic contributions to human nutrition and health: managing genome-diet interactions

J Am Diet Assoc 2008 ; 108(9) : 1480-7.

Gallou-Kabani C, Vige A, Gross MS et al.

Nutri-epigenomics: lifelong remodelling of our epigenomes by nutritional and metabolic factors and beyond

Clin Chem Lab Med 2007 ; 45(3) : 321-7.

Junien C, Nathanielsz P.

Report on the IASO Stock Conference 2006: early and lifelong environmental epigenomic programming of metabolic syndrome, obesity and type II diabetes

Obes Rev 2007 ; 8(6) : 487-502.

MacFarlane AJ, Stover PJ.

Convergence of Genetic, Nutritional and Inflammatory Factors in Gastrointestinal Cancers

Nutr Rev 2007 ; 65(12Pt2) : S157-66.

Wu Q, Suzuki M.

Parental obesity and overweight affect the body-fat accumulation in the offspring: the possible effect of a high-fat diet through epigenetic inheritance

Obes Rev 2006 ; 7(2) : 201-8.

Jang H, Mason JB, Choi SW.

Genetic and epigenetic interactions between folate and aging in carcinogenesis

J Nutr 2005 ; 135(12 Suppl) : 2967S-71S.

Benatti P, Peluso G, Nicolai R et al.

Polyunsaturated fatty acids : biochemical, nutritional and epigenetic properties

J Am Coll Nutr 2004 ; 23(4) : 281-302.

Goldman R, Shields PG.

Food mutagens

J Nutr 2003 ; 133(Suppl 3) : 965S-73S.

Junien C.

Obésité et diabète de type 2. L'hypothèse de la transmission épigénétique

Cah Nutr Diet 2002 ; 37(4) : 261-72.

Junien C.

Obésité : nutriginétique et modifications épigénétiques

Information Diététique 2002 ; (4) : 2-4.

Barros R, Moreira A, Padrao P et al.

Dietary patterns and asthma prevalence, incidence and control

Clin Exp Allergy 2015 ; 45(11) : 1673-80.

Batsis JA, Mackenzie TA, Lopez-Jimenez F et al.

Sarcopenia, sarcopenic obesity, and functional impairments in older adults: National Health and Nutrition Examination Surveys 1999-2004

Nutr Res 2015 ; 35(12) : 1031-1039.

Blasetti A, Franchini S, Comegna L et al.

Role of nutrition in preventing insulin resistance in children

J Pediatr Endocrinol Metab 2016 ; doi: 10.1616/jpem-2015-0189.

Cao L, Tan L, Wang HF et al.

Dietary Patterns and Risk of Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies

Mol Neurobiol 2016 ; doi: 10.1007/s12035-015-9516-4.

Chouraqui JP, Simeoni U, Tohier C et al.

[Screening for the risk of allergy and prevention in French maternity units: A survey]

Arch Pediatr 2015 ; 22(9) : 943-950.

El Darouti MA, Zeid OA, Abdel Halim DM et al.

Salty and spicy food ; are they involved in the pathogenesis of acne vulgaris? A case controlled study

J Cosmet Dermatol 2016 ; doi: 10.1111/jocd.12200.

Finkel T.

The metabolic regulation of aging

Nat Med 2015 ; 21(12) : 1416-1423.

Frison E, Boirie Y, Peuchant E et al.

Plasma fatty acid biomarkers are associated with gait speed in community-dwelling older adults: The Three-City-Bordeaux study

Clin Nutr 2016 ; doi: 10.1016/j.clnv.2015.112.008.

Gonzalez-Anton C, Artacho R, Ruiz-Lopez MD et al.

Modification of Appetite by Bread Consumption : A Systematic Review of Randomized Controlled Trials

Crit Rev Food Sci Nutr 2016 ; doi: 10.1080/10408398.2015.1084490.

Milte CM, McNaughton SA.

Dietary patterns and successful ageing : a systematic review

Eur J Nutr 2016 ; doi: 10.1007/s00394-015-1123-7

Monnery-Patris S, Marty L, Bayer F et al.

Explicit and implicit tasks for assessing hedonic-versus nutrition-based attitudes towards food in French children

Appetite 2015 ; 96 : 580-587.

Muller-Bolla M, Courson F, Smail-Faugeron V et al.

Dental erosion in French adolescents

BMC Oral Health 2015 ; 15(1) : 147.

Nestle M.

Corporate Funding of Food and Nutrition Research: Science or Marketing?

JAMA Intern Med 2016 ; 176(1) : 13-4.

Neufcourt L, Assmann KE, Fezeu LK et al.

Prospective association between the dietary inflammatory index and metabolic syndrome: Findings from the SU.VI.MAX study

Nutr Metab Cardiovasc Dis 2015 ; 25(11) : 988-996.

Nijholt W, Jager-Wittenaar H, Visser M et al.

Are a healthy diet and physical activity synergistically associated with cognitive functioning in older adults?

J Nutr Health Aging 2016 ; doi: 10.1007/S12603-015-0610-0.

Prince BT, Mandel MJ, Nadeau K et al.

Gut Microbiome and the Development of Food Allergy and Allergic Disease

Pediatr Clin North Am 2015 ; 62(6) : 1479-1492.

Rai AK, Sanjukta S, Jeyaram K.

Production of Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitory (ACE-I) Peptides during Milk Fermentation and Their Role in Reducing Hypertension

Crit Rev Food Sci Nutr 2016 ; doi: 10.1080/10408398.2015.1068736.

Rodriguez Manas L.

Determinants of Frailty and Longevity: Are They the Same Ones?

Nestle Nutr Inst Workshop Ser 2015 ; 83 : 29-39.

Rondanelli M, Perna S, Faliva MA et al.

Novel Insights on Intake of Meat and Prevention of Sarcopenia: All Reasons for an Adequate Consumption

Nutr Hosp 2015 ; 32(n05) : 2136-2143.

Sampasa-Kanyinga H, Chaput JP, Hamilton HA.

Associations between the use of social networking sites and unhealthy eating behaviours and excess body weight in adolescents

Br J Nutr 2015 ; 114(11) : 1941-7.

Santiago S, SayOn-Orea C, Babio N, et al.

Yogurt consumption and abdominal obesity reversion in the PREDIMED study

Nutr Metabol Cardiovasc Dis 2016 ; doi: 10.1016/j.numecd.2015.11.012.

Schmidt JA, Rinaldi S, Ferrari P et al.

Metabolic profiles of male meat eaters, fish eaters, vegetarians, and vegans from the EPIC- Oxford cohort

Am J Clin Nutr 2015 ; 102(6) : 1518-26.

Schubach R, Wegmuller R, Berguerand C et al.

Micronutrient status and intake in omnivores, vegetarians and vegans in Switzerland

Eur J Nutr 2016 doi: 10.1007/S00394-015-01079-7.

Sinicholle D.

Dossier: Les antioxydants. Faut-il être pour ou contre les antioxydants? - Oxygène et santé: quelle relation? - Prévenir et contrôler le stress oxydant - Les compléments antioxydants.

Prat Nutr 2015 ; 44 : 11-33.

Tantamango-Bartley Y, Knutsen SF, Knutsen R et al.

Are strict vegetarians protected against prostate cancer?

Am J Clin Nutr 2016 ; 103(1) : 153-60.

Tom MS, Fischbeck PS, Hendrickson CT.

Energy use, blue water footprint, and greenhouse gas emissions for current food consumption patterns and dietary recommendations in the US

Environm Syst Decisions 2016 ; doi: 10.1007/S10669-015-9577-y.

Vijaya Kumar B, Vijayendra SV, Reddy OV.

Trends in dairy and non-dairy probiotic products - a review

J Food Sci Technol 2015 ; 52(10) : 6112-6124.

von Frankenberg AD, Marina A, Song X et al.

A high-fat, high-saturated fat diet decreases insulin sensitivity without changing intra-abdominal fat in weight-stable overweight and obese adults

Eur J Nutr 2016 ; doi: 10.1007/S00394-015-1108-6.

Yanai H.

Nutrition for Sarcopenia

J Clin Med Res 2015 ; 7(12) : 926-31.

Yantcheva B, Golley S, Topping D et al.

Food avoidance in an Australian adult population sample: the case of dairy products

Public Health Nutr 2016 ; doi: 10.1017/S1368-980015003250.

Yubero-Serrano EM, Delgado-Lista J, Tierney AC et al.

Insulin resistance determines a differential response to changes in dietary fat modification on metabolic syndrome risk factors: the LIPGENE study

Am J Clin Nutr 2015 ; 102(6) : 1509-17.

Zuniga K, McAuley E.

Considerations in selection of diet assessment methods for examining the effect of nutrition on cognition

J Nutr Health Aging 2015 ; 19(3) : 333-340.