

Nutrition et Métabolomique

Jean-Louis Sébédio

*Plateforme d'exploration du métabolisme :
des gènes aux métabolites*

UMR 1019, INRA, Université d'Auvergne

Une approche traditionnelle en nutrition a longtemps été d'étudier l'effet d'un régime ou bien d'un nutriment donné sur une fonction particulière ou un organe cible, ceci pour expliciter les mécanismes par lesquels les nutriments interviennent dans les voies métaboliques. L'utilisation de techniques analytiques très performantes comme la spectrométrie de masse et d'outils bioinformatiques ont été à l'origine du développement d'outils à haut débit comme par exemple la métabolomique qui ouvre un champ d'investigation beaucoup plus large permettant d'intégrer un ensemble de réponses biologiques résultant de la complexité de l'aliment et des régimes alimentaires.

La Métabolomique : un outil à haut débit

La métabolomique ⁽¹⁾ a été définie comme « la mesure quantitative de la réponse multiparamétrique liée au temps d'un système multicellulaire à des stimuli physiopathologiques ou à des modifications génétiques ». Elle consiste en l'acquisition à partir de fluides biologiques (sang, urine, salive, etc..) de profils métaboliques complexes et leur comparaison par analyses statistiques multivariées. Elle permet ainsi d'analyser les centaines voire les milliers de métabolites présents dans ces fluides. Elle s'est d'abord développée dans le domaine végétal ⁽²⁾ et dans le champ de la toxicologie ^(1,3) par exemple pour prédire les effets toxiques de médicaments dans les phases précoces de développement. Les études en nutrition sont encore récentes mais différents programmes de recherche concernent l'identification de marqueurs d'exposition à certains nutriments mais également l'identification de marqueurs précoces de déséquilibres métaboliques associés à l'apparition de pathologies ⁽⁴⁻⁷⁾. Dans cette optique une des thématiques de la plate-forme d'exploration du métabolisme de Clermont-Ferrand est de développer (projet ANR METAPROFILE), en partenariat avec des laboratoires du public et du privé des études visant à identifier des biomarqueurs précoces de l'obésité avant l'apparition de signes cliniques.

Il existe deux approches métabolomiques : la première est une approche ciblée qui concerne l'étude d'une voie métabolique définie comme par exemple le métabolisme des glucides ou celui des lipides (lipidomique). La deuxième est une approche globale qui consiste à définir une empreinte métabolique en caractérisant le

plus grand nombre possible de métabolites afin d'identifier les diverses voies métaboliques perturbées suite au stimulus. Une étude métabolomique comprend 6 étapes principales à savoir le prélèvement et la préparation de l'échantillon, l'analyse proprement dite souvent réalisée par spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) ou spectrométrie de masse (SM), le traitement des données, l'analyse statistique de celles-ci, l'identification des métabolites ou biomarqueurs et l'étude des voies métaboliques perturbées par le stimulus.

Les techniques analytiques : vers une approche multi-plateformes.

Les principales techniques utilisées sont la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN), la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS), et la chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse (LC- et UPLC-MS). La spectrométrie RMN est une technique robuste qui permet de scanner des centaines d'échantillons en un temps restreint ⁽⁸⁾. C'est une méthode non destructrice ce qui permet l'utilisation du même échantillon pour d'autres analyses. Un autre avantage de cette technique est son aptitude à analyser les organes intacts grâce à la méthode à HRMAS (high resolution magic angle spinning) sans extraction préalable. Cependant de part sa faible sensibilité, elle ne permet que la détection de métabolites présents à forte concentration (de l'ordre de la μ mole).

Même si la RMN a été la technique qui a permis à la métabolomique de voir le jour, la spectrométrie de masse de par sa sensibilité et les différentes techniques de couplage jouent un rôle essentiel dans l'essor de celle-ci ^(9, 10). Parmi

numéro
114
JUILLET - AOÛT
2009

(1) Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica* 1999; 29:1181-1189.

(2) Fiehn O, Kopka J, Dormann P et al. Metabolite profiling for plant functional genomics.

Nature Biotech 2000; 18: 1157-1161.

(3) Paris A, Domange C, Eveillard A et al. Métabonomique, métabolomique et les préoccupations en matière de sécurité alimentaire et de protection de la santé des consommateurs.

OCL 2008; 15 : 300-4.

(4) Gibney MJ, Walsh M, Brennan L et al. Metabolomics in human nutrition : opportunities and challenges.

Am J Clin Nutr 2005; 82: 497-503.

(5) German JB, Hammock BD, Watkins SM. Metabolomics: building on a century of biochemistry to guide human health.

Metabolomics 2005; 1: 3-9.

(6) Rezzi S, Ramadan Z, Fay LB, Kochhar S. Nutritional metabolomics: Applications and perspectives.

J Proteome Res 2007; 6: 513-525.

(7) Sebedio JL, Pujos-Guillot E, Ferrara M. Metabolomics in evaluation of glucose disorders.

Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009; 12: 412-418.

(8) Lenz EM, Wilson ID. Analytical strategies in metabolomics.

J Proteome Res 2007; 6:443-58.

(9) Dettmer K, Aronov PA, Hammock BD. Mass spectrometry-based metabolomics.

Mass Spectrom Rev 2007; 26: 51-78.

(10) Werner E, Heilier JF, Ducruix C, et al. Mass spectrometry for the identification of the discriminating signals from metabolomics: current status and future trends.

J Chromatogr B 2008; 871: 143-163.

(11) Wishart DS. Metabolomics: applications to food science and nutrition research.

Trends Food Sc Tech 2008; 19:482-493.

(12) Koek MM, Muijwijk B, van Stee LL, Hankemeier T. Higher mass loadability in comprehensive two-dimensional gas-chromatography-mass spectrometry for improved analytical performance in metabolomics analysis.

J Chromatogr A 2008; 1186: 420-429.

(13) Wilson ID, Plumb R, Granger J et al. HPLC-MS based methods of the study of metabolomics.

J. Chromatogr. B 2005; 817: 67-76

(14) Stoll DR, Li X, Wang X et al. Fast comprehensive two dimensional liquid chromatography.

J Chromatogr A 2007; 1168: 3-43.

(15) Wishart DS, Tzur D, Knox C et al. HMDB: the human metabolome database.

Nucleic Acids Research 2007; 35: D521-D526.

(16) Kind T, Fiehn O. Metabolomic database annotations via query of elemental compositions: mass accuracy is insufficient even at less than 1 ppm.

BMC Bioinformatics 2006; 7:234.

(17) Loftus N, Miseki K, Lida J, et al. Profiling and biomarker identification in plasma from different Zucker rat strain via high mass accuracy multistage mass spectrometric analysis using liquid chromatography/mass spectrometry with a quadrupole ion trap-time of flight mass spectrometer.

Rapid Commun Mass Spectrom 2008; 22: 2547-54.

celles-ci, la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse permet d'obtenir des données quantitatives et une identification d'un nombre important des constituants du métabolome par l'utilisation de standards et de bases de données⁽¹¹⁾. En revanche, elle ne permet l'accès qu'à un nombre limité de métabolites et elle requiert généralement une étape de préparation de l'échantillon (réaction de dérivation par exemple) qui est parfois fastidieuse. L'utilisation de la chromatographie bidimensionnelle permet d'augmenter le nombre de métabolites séparés, cependant les traitements des données sont beaucoup plus complexes⁽¹²⁾.

Les progrès réalisés dans l'interface de la chromatographie liquide et de la spectrométrie de masse font de la LC-MS la technique de choix en particulier pour une prise d'empreinte métabolomique. Les échantillons d'urine peuvent être injectés directement après une simple dilution alors que l'analyse du plasma requiert une précipitation des protéines au préalable⁽¹³⁾. Le principal problème de la LC-MS est le phénomène de suppression d'ionisation qui dépend de la nature des composés de la matrice et qui est fréquent lorsque l'électrospray est utilisé comme méthode d'ionisation. L'utilisation de la chromatographie bidimensionnelle et l'utilisation de colonnes de particules inférieures à 2µm sont deux solutions qui permettent de minimiser ce phénomène^(13, 14).

Aujourd'hui, l'identification des métabolites est certainement l'étape limitante de l'utilisation de la spectrométrie de masse en métabolomique. Une première approche concerne une identification réalisée à partir de requêtes automatisées dans les bases de données comme par exemple KEGG (<http://www.genome.jp/kegg/>), et/ou HMDB⁽¹⁵⁾ (<http://www.hmdb.ca/>), en utilisant les renseignements fournis par la spectrométrie de masse à savoir la masse moléculaire et les spectres de fragmentation du composé d'intérêt. Cependant, à la masse de l'ion moléculaire correspondent de nombreuses formules chimiques. De plus, même si la mesure de la masse exacte obtenue à l'aide de spectromètre à haute résolution permet de déterminer la composition élémentaire d'un composé, plusieurs structures sont encore possibles. Il est possible de réduire le nombre de structures proposées en utilisant l'abondance isotopique comme filtre, comme démontré par Kind et Fiehn⁽¹⁶⁾. Une autre possibilité consiste à recourir à la spectrométrie de masse en tandem. Ce procédé permet de sélectionner un ion stable (ion parent) de la source d'ions puis de le fragmenter et ensuite d'analyser les « ions fils » afin d'obtenir les informations structurales nécessaires à l'identification du composé d'intérêt⁽¹⁰⁾. Lorsque cette technique est réalisée à l'aide d'un spectromètre à haute

résolution, elle est d'une aide précieuse pour la recherche de candidats potentiels dans les bases de données⁽¹⁷⁾. Les milliers de données obtenues sont analysées à l'aide d'outils statistiques d'analyse multivariée, comme par exemple l'analyse en composantes principales ou ACP, ou bien l'analyse partielle des moindres carrés ou PLS-DA.

Compte-tenu de la complémentarité des différentes techniques décrites ci-dessus, la tendance actuelle est d'utiliser une approche multi-plateformes ce qui permet de couvrir un domaine plus important de polarité, de structures chimiques et de concentrations^(18, 20). De nombreuses méthodes permettant l'analyse de fluides biologiques ont récemment fait l'objet de mises au point. Nous décrivons à titre d'exemple quelques applications dans les domaines de l'évaluation de biomarqueurs de consommation et de détection précoce de dérégulations métaboliques comme conséquence d'un stimulus nutritionnel ou bien d'une pathologie.

L'approche non ciblée

La première approche de métabolomique nutritionnelle non ciblée publiée par Solanky et al. en 2003 a concerné l'effet chez la femme d'un régime contenant des protéines de soja riche en isoflavones afin d'étudier chez l'humain les effets de phytoestrogènes administrés dans des conditions physiologiques⁽²¹⁾. L'étude réalisée par RMN du plasma où chaque sujet est son propre témoin, a montré que même si tous les sujets présentaient la même réponse au régime à savoir une augmentation des composés indiquant une augmentation du métabolisme anaérobie et une inhibition de la gluconéogénèse, la variation interindividuelle était importante.

Depuis, un nombre important de travaux ont été consacrés aux phytomicronutriments présents dans les fruits et légumes compte tenu du rôle qu'ils peuvent jouer dans la prévention nutritionnelle de pathologies comme le cancer et les maladies cardiovasculaires. L'approche métabolomique s'est révélée très prometteuse pour caractériser des biomarqueurs de la consommation de phytomicronutriments mais elle a également permis de mieux comprendre leur métabolisme et leurs effets biologiques. Pour une synthèse de ces études, le lecteur pourra consulter la revue publiée récemment par Manach *et al.*⁽²²⁾.

L'étude de Williams *et al.*⁽¹⁹⁾ portant sur la caractérisation de profils plasmatiques de rats obèses ou non illustre bien la plus-value d'une approche multi-plateformes pour la caractérisation de biomarqueurs de pathologies. En effet alors que la RMN et la GC-MS ont montré une diminution du

glucose, une augmentation des lipides, du cholestérol et de la vitamine E, l'UPLC-MS a révélé une augmentation de l'acide taurocholique donc une possible modification dans la production des acides biliaires chez le rat obèse. De plus, la diminution de la quantité de taurine dans l'urine des rats obèses est certainement la conséquence de l'utilisation de cet acide aminé dans la production de l'acide taurocholique.

Un examen des différentes études métabolomiques publiées à ce jour nous permet de constater une variation interindividuelle importante de la réponse de l'organisme à un stimulus. Alors que les variations physiologiques chez les petits rongeurs utilisés pour des études métabolomiques sont relativement faciles à contrôler (23), cette variation interindividuelle chez l'humain est un facteur important à prendre en compte (24, 25) et à contrôler en particulier pour les études d'interventions nutritionnelles. En effet, il n'est pas certain que les changements métaboliques induits par un régime soient toujours aussi faciles à caractériser qu'une différence de profil induit par une pathologie. Il est donc important de bien contrôler les critères d'inclusion des sujets, les régimes et les modalités de prélèvements des échantillons biologiques.

Les progrès réalisés en bioinformatique ont permis à cette nouvelle approche d'évoluer vers des études menées à plusieurs niveaux d'investigation sub-cellulaires (ARN, protéines, métabolites) pour permettre une intégration des données et ainsi appréhender les liens entre génotypes et phénotypes. Par exemple, compte tenu du rôle que semble jouer la flore intestinale dans le maintien de la santé (26), des travaux (27, 28) ayant pour objectif de qualifier la relation entre le microbiote intestinal et le statut métabolique de l'hôte se développent en alliant approche métagénomique (composition, dynamique, variabilité du microbiote etc...) et approche métabolomique (métabolites dans le sang, urine, eau fécale).

Une approche ciblée : la lipidomique

Les lipides sont des substrats énergétiques, des composés essentiels des membranes biologiques, et certains d'entre eux des précurseurs de messagers qui sont produits en réponse à diverses stimulations cellulaires (29). Ceux-ci constituent un ensemble de composés de structures variées tels que acides gras, glycerolipides, glycerophospholipides, sphingolipides, stérols, eicosanoïdes, etc. Ils sont impliqués dans de nombreuses pathologies comme le diabète, l'athérosclérose, la résistance à l'insuline etc. Cet ensemble constitue le lipidome d'un système qui

est une des composantes du métabolome comme décrit ci-dessus. La lipidomique (30) a été définie comme « la caractérisation complète des molécules lipidiques du vivant et leur organisation supra-moléculaire, mais aussi la caractérisation de leur rôle biologique propre ou via leur interaction avec les protéines, aboutissant *in fine* à la régulation des gènes cibles ».

Alors que la méthode classique d'analyse de lipides faisait tout d'abord intervenir des techniques séparatives comme la chromatographie sur couche mince, la perméation de gel, l'extraction sur phase solide, la chromatographie liquide haute performance afin de fractionner les lipides totaux, puis une analyse détaillée de chaque fraction (triacylglycérols, phospholipides, acides gras libres, esters de cholestérol etc. (29), la tendance actuelle est de développer une méthode permettant l'analyse simultanée des centaines de structures moléculaires composant l'extrait lipidique (31-33). Cette stratégie d'analyse globale inclut soit l'infusion directe de l'extrait lipidique dans le spectromètre de masse, technique appelée « shotgun lipidomics » ou la chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse.

L'infusion directe couplée à une ionisation douce comme par exemple l'électrospray (ESI-MS) a été utilisée (32) afin d'obtenir des renseignements structuraux des espèces moléculaires lipidiques présentes dans un échantillon biologique ainsi que les changements occasionnés par un stimulus. C'est ainsi qu'il a été identifié plus de 400 phospholipides dans un extrait cellulaire (34) et que des méthodes de quantification des principales espèces moléculaires composant le lipidome ont été proposées en utilisant à la fois l'ionisation en mode positif et en mode négatif (32). Cependant, l'infusion directe souffre d'un problème majeur à savoir qu'un nombre important de composés de structures différentes sont en compétition pour l'ionisation ce qui peut entraîner des suppressions d'ionisation et ainsi fausser l'analyse. Aussi, l'utilisation de la chromatographie liquide (LC) comme méthode séparative semble être la solution adoptée par de nombreux analystes pour diminuer ce phénomène de suppression d'ionisation (35-38).

Cette approche (LC/ESI-MS) s'est révélée être performante pour caractériser des animaux transgéniques (35, 39), ou pour l'identification de biomarqueurs de pathologies (38, 40). Ainsi, dans le cadre d'une étude portant sur les phospholipides plasmatiques de patients souffrant d'un diabète de type 2, Wang *et al.* (39) ont montré que deux phosphatidylethanolamines (16 : 0/22 : 6 et 18 : 0/20 : 4) et deux lysophosphatidylcholines (16 : 0, 18 : 0) permettaient de différencier

(18) Walsh MC, Brennan L, Pujos-Guillot E *et al.* Influence of acute phytochemical intake on human urinary metabolomic profile. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1687-1693.

(19) Williams R, Lenz EM, Wilson AJ *et al.* A multi-analytical platform approach to the metabolomic analysis of plasma from normal and Zucker (fa/fa) obese rats. *Mol Biosyst* 2006; 2:174-83.

(20) Buscher JM, Czemik D, Ewald JC *et al.* Cross-Platform Comparison of Methods for Quantitative Metabolomics of Primary Metabolism. *Anal Chem* 2009; 81:2135-2143.

(21) Solanky KS, Bailey NJC, Beckwith-Hall *et al.* Application of biofluid 1H nuclear magnetic resonance-based metabolomic techniques for the analysis of the biochemical effects of dietary isoflavones on human plasma profile. *Anal Biochem* 2003; 323: 197-204.

(22) Manach C, Hubert J, Llorach R, Scalbert A. The complex links between dietary phytochemicals and human health deciphered by metabolomics. *Mol Nutr Food Res* 2009; sous presse.

(23) Bollard ME, Stanley EG, Lindon JC, *et al.* NMR-based metabolomic approaches for evaluating influences on biofluid composition. *NMR Biomed* 2005;18:143-162.

(24) Lenz EM, Bright J, Wilson ID. A 1H NMR based metabolomic study of urine and plasma samples obtained from healthy human subjects. *J Pharm Biomed Anal* 2003; 33: 1103-15.

(25) Walsh MC, Brennan L, Malthouse JFG, *et al.* Effect of acute dietary standardization on the urinary, plasma, and salivary metabolomic profiles of healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:531-539.

(26) Cani PD, Delzenne NM, Amar J, Burcelin R. Role of gut microflora in the development of obesity and insulin resistance following high fat diet. *Pathologie Biologie* 2008; 56: 305-309.

(27) Turbaugh PJ, Gordon JJ. An invitation to the marriage of metabolomics and metabolomics. *Cell*, 2008;134:708-713.

(28) Martin FP, Sprenger N, Yap IKS *et al.* Panorganismal gut microbiome-host metabolic crosstalk. *J proteome Res* 2009; 8: 2090-2105.

(29) Christie WW. Lipid analysis. *The oily Press, UK*, 2003; 416p

(30) Lagarde M, Géloën A, Record M, *et al.* Lipidomics is emerging. *Biochim Biophys Acta* 2003; 61: 1634.

(31) Watson AD. Lipidomics: a global approach to lipid analysis in biological systems. *J Lipid Res* 2006; 47: 2101-2111.

(32) Han X, Gross RW. Global analyses of cellular lipidomes directly from crude extracts of biological samples by ESI mass spectrometry: a bridge to lipidomics. *J Lipid Res* 2003; 44: 1071-1079.

(33) Oresic M, Hanninen VA, Vidal-Puig A. Lipidomics: a new window to biomedical frontiers. *Trends Biotechnol* 2008; 26:647-52.

(34) Milne S, Ivanova P, Forrester J, Brown HA. Lipidomics: An analysis of cellular lipids by ESI-MS. *Methods* 2006; 92:103.

(35) Hu C, van Dommelen J, van der Heijden R, et al. RPLC-ion trap-FTMS method for lipid profiling of plasma: method validation and application to p53 mutant mouse model. *J Proteome Res* 2008; 7: 4982-91.

(36) Hein EM, Blank LM, Heyland J, et al. Glycerophospholipids profiling by high-performance liquid chromatography/mass spectrometry using exact mass measurements and multistage mass spectrometric fragmentation experiments in parallel. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2009; 23: 1636-1646.

(37) Yin H, Cox BE, Liu W, et al. Identification of intact oxidation products of glycerophospholipids in vitro and in vivo using negative ion electrospray iontrap mass spectrometry. *J Mass Spectrom* 2009; 44: 672-680.

(38) Wang C, Kong H, Guan Y, Yang J, Gu J, Yang S, Xu G. Plasma phospholipid metabolic profiling and biomarkers of type 2 diabetes mellitus based on high performance liquid chromatography/electrospray mass spectrometry and multivariate statistical analysis. *Anal Chem* 2005; 77: 4108-4116.

(39) Mutch DM, O'Maille G, Wikoff WR et al. Mobilization of pro-inflammatory lipids in obese Plscr3-deficient mice. *Genome Biol* 2007; 8: R38.

(40) Pietiläinen KH, Sysi-Aho M, Rissanen A, et al. Acquired obesity is associated with changes in the serum lipidomic profile independent of genetic effects-A monozygotic twin study. *PLoS ONE* 2007; 2: e218

(41) Cracowski JL, Berdeaux O, Durand T. Isoprostanes, biomarkers of lipid peroxidation in humans. *Pathologie Biologie* 2005; 53: 364-368.

(42) Fahy E, Sud M, Cotter D, Subramanian S. LIPID MAPS online tools for lipid research. *Nucleic Acids Res* 2007; 35: W606-W612.

(43) Yang K, Cheng H, Gross RW, Han X. Automated lipid identification and quantification by multidimensional mass spectrometry based shotgun lipidomics. *Anal Chem* 2009; 81: 4356-4368.

(44) Yetukuri L, Katajamaa M, Medina-Gomez G, et al. Bioinformatics strategies for lipidomics analysis: characterization of obesity related hepatic steatosis. *BMC systems Biol* 2007; 1: 12

les sujets diabétiques des témoins. De même, Pietiläinen *et al.* ont montré chez l'homme une association entre l'obésité et l'augmentation de lysophosphatidylcholines (trouvés dans des conditions pro-inflammatoires) et la diminution de plasmalogènes (dont le rôle comme antioxydant naturel est controversé) dans le sang (40). De plus ces modifications sont associées à une résistance à l'insuline. Ces observations sont en parfait accord avec les résultats obtenus lors d'une approche métabolomique non ciblée sur des plasmas de rats obèses ou non. En effet, l'analyse en composante principale des données obtenues par LC/ESI-MS a montré que la souche de rat obèse se différencie de la souche non obèse par l'augmentation de lysophosphatidylcholines (LPC) en particulier les 16 : 0 LPC, 18 : 0 LPC, et 18 : 1 LPC (17).

L'utilisation de la technique LC/ESI-MS offre également la possibilité d'identifier directement à partir de l'extrait lipidique des molécules formées après un stress oxydant comme par exemple des dérivés oxydés de phospholipides (PC, PE, PS). Ceci représente une avancée méthodologique importante qui permet d'appréhender la caractérisation des isoprostanes, biomarqueurs de la peroxydation lipidique sans avoir à les isoler et ainsi avoir le risque de les transformer (41).

Comme pour les approches de métabolomique non ciblée, le développement rapide de la lipidomique n'est pas seulement lié au progrès de la spectrométrie de masse mais également à l'utilisation d'outils bioinformatiques. Différents sites web comme par exemple le LIPID MAPS (42) (<http://www.lipidmaps.org>), le Lipid Library (<http://lipidlibrary.co.uk>), le Lipid Bank (<http://lipidbank.jp>), ou bien le Cyberlipids (<http://www.cyberlipid.org>), offrent en ligne

des renseignements sur la classification, la structure et les méthodes d'analyse des lipides. Une nomenclature de référence a été proposée par le « LIPID MAPS consortium ». Des outils d'identification automatique de composés et de leur quantification à partir de banques de données sont maintenant disponibles (43). Le traitement des données de lipidomique permet également la recherche d'espèces moléculaires co-régulées et l'identification des voies métaboliques concernées (44).

Conclusion

Nous avons assisté ces dernières années à une évolution des méthodes utilisées dans le domaine de la biologie et les approches métabolomiques ouvrent des perspectives nouvelles dans le domaine de la nutrition. La lipidomique, une approche ciblée sur le métabolisme des lipides est maintenant bien développée car elle a profité des avancées méthodologiques publiées au siècle dernier. Le développement rapide de la métabolomique n'est pas seulement lié au progrès des techniques d'analyse mais également à l'utilisation d'outils bioinformatiques. Aussi, la tendance est une intégration des données obtenues à plusieurs niveaux d'investigation sub-cellulaires de manière à appréhender les liens entre génotypes et phénotypes. Cependant, l'identification des métabolites reste le facteur limitant et la constitution de bases de données, qui fait l'objet de plusieurs initiatives (projet européen EURRECA, projet ANR METAPROFILE, projet IbiSA MetabDB), devrait faciliter l'interprétation biologique des jeux de données obtenues.

Jean-Louis Sébédio

Plateforme d'exploration du métabolisme :
des gènes aux métabolites
UMR 1019, INRA, Université d'Auvergne
63122 Saint Genes Champanelle

RENDEZ-VOUS...

Le jeudi 19 novembre 2009 à 09h30 – Maison de la géologie – Paris 5^e

CONFÉRENCE IFN : LA MÉTABOLOMIQUE

par Alain Paris (INRA, Toulouse) et Jean-Louis Sébédio (INRA, Clermont)

Pour tout renseignement :

Secrétariat général de l'IFN, Tél : 01 45 00 92 50, institut.nutrition@ifn.asso.fr

Les 12-13 octobre 2009 – Cité internationale – Paris

COLLOQUE OCHA «ALIMENTATIONS ADOLESCENTES»

Les principaux résultats d'AlimAdos, un programme de recherche de l'Ocha mené avec deux laboratoires du CNRS et l'Agence Nationale de la Recherche.

Ocha, Tél. : 01 49 70 71 62, Fax : 01 42 80 63 64, sgirard@cniel.com

Petit-déjeuner & Goûter

Dubois L, Girard M, Potvin Kent M et al.

Breakfast skipping is associated with differences in meal patterns, macronutrient intakes and overweight among pre-school children

Public Health Nutr 2009 ; 12(1) : 19-28.

Vekhorst MA, Nieuwenhuizen AG, Hochstenbach-Waelen A et al.
Comparison of the effects of a high- and normal-casein breakfast on satiety, 'satiety' hormones, plasma amino acids and subsequent energy intake

Br J Nutr 2009 ; 101(2) : 295-303.

O'Sullivan TA, Robinson M, Kendall GE et al.

A good-quality breakfast is associated with better mental health in adolescence

Public Health Nutr 2009 ; 12(2) : 249-58.

Williams BM, O'Neil CE, Keast DR et al.

Are breakfast consumption patterns associated with weight status and nutrient adequacy in African-American children?

Public Health Nutr 2009 ; 12(4) : 489-96.

Castellanos VH, Marra MV, Johnson P.

Enhancement of select foods at breakfast and lunch increases energy intakes of nursing home residents with low meal intakes

J Am Diet Assoc 2009 ; 109(3) : 445-51.

Leidy HJ, Bossingham MJ, Mattes RD et al.

Increased dietary protein consumed at breakfast leads to an initial and sustained feeling of fullness during energy restriction compared to other meal times

Br J Nutr 2009 ; 101(6) : 798-803.

Dove ER, Hodgson JM, Puddey IB et al.

Skim milk compared with a fruit drink acutely reduces appetite and energy intake in overweight men and women

Am J Clin Nutr 2009 ; 90(1) : 70-5.

Timlin MT, Pereira MA, Story M et al.

Breakfast eating and weight change in a 5-year prospective analysis of adolescents: Project EAT (Eating Among Teens)

Pediatrics 2008 ; 121(3) : e638-e45.

Cheng TS, Tse LA, Yu IT et al.

Children's Perceptions of Parental Attitude Affecting Breakfast Skipping in Primary Sixth-Grade Students

J Sch Health 2008 ; 78(4) : 203-8.

Schwartz MB, Vartanian LR, Wharton CM et al.

Examining the nutritional quality of breakfast cereals marketed to children

J Am Diet Assoc 2008 ; 108(4) : 702-5.

Franko DL, Thompson D, Bauserman R et al.

What's love got to do with it? Family cohesion and healthy eating behaviors in adolescent girls

Int J Eat Disord 2008 ; 41(4) : 360-7.

Davy BM, Dennis EA, Dengo AL et al.

Water consumption reduces energy intake at a breakfast meal in obese older adults

J Am Diet Assoc 2008 ; 108(7) : 1236-9.

Dialektakou KD, Vranas PB.

Breakfast skipping and body mass index among adolescents in Greece: whether an association exists depends on how breakfast skipping is defined

J Am Diet Assoc 2008 ; 108(9) : 1517-25.

Kosti RI, Panagiotakos DB, Zampelas A et al.

The association between consumption of breakfast cereals and BMI in schoolchildren aged 12-17 years: The VYRONAS study

Public Health Nutr 2008 ; 11(10) : 1015-21.

Kant AK, Andon MB, Angelopoulos TJ et al.

Association of breakfast energy density with diet quality and body mass index in American adults: National Health and Nutrition Examination Surveys, 1999-2004

Am J Clin Nutr 2008 ; 88(5) : 1396-404.

Matthys C, De Henauw S, Bellemans M et al.

Breakfast habits affect overall nutrient profiles in adolescents

Public Health Nutr 2007 ; 10(4) : 413-21.

Lien L.

Is breakfast consumption related to mental distress and academic performance in adolescents ?

Public Health Nutr 2007 ; 10(4) : 422-8.

De la Hunty A, Ashwell M.

Are people who regularly eat breakfast cereals slimmer than those who don't? A systematic review of the evidence

Nutr Bull 2007 ; 32(2) : 118-28.

Timlin MT, Pereira MA.

Breakfast frequency and quality in the etiology of adult obesity and chronic diseases

Nutr Rev 2007 ; 65(6) : 268-81.

Hlebowicz J, Wickenberg J, Fahlström R et al.

Effect of commercial breakfast fibre cereals compared with corn flakes on postprandial blood glucose, gastric emptying and satiety in healthy subjects: a randomized blinded crossover trial

Nutr J 2007 ; (6) : 22.

Van der Heijden AA, Hu FB, Rimm EB et al.

A prospective study of breakfast consumption and weight gain among U.S. men.

Obesity 2007 ; 15(10) : 2463-9.

De Castro JM.

The time of day and the proportions of macronutrients eaten are related to total daily food intake

Br J Nutr 2007 ; 98(5) : 1077-83.

Albertson AM, Franko DL, Thompson D et al.

Longitudinal patterns of breakfast eating in black and white adolescent girls

Obesity 2007 ; 15(9) : 2282-92.

Lioger D, Fardet A, Révész C.

Quels types de produits céréaliers pour le petit déjeuner ?

Cah Nutr Diét 2007 ; 42(6) : 309-19.

Kochar J, Djoussé L, Gaziano JM.

Breakfast Cereals and Risk of Type 2 Diabetes in the Physicians' Health Study I

Obesity 2007 ; 15(12) : 3039-44.

Dubois L, Girard M, Potvin Kent M.

Breakfast eating and overweight in a pre-school population: is there a link?

Public Health Nutr 2006 ; 9(4) : 436-42.

Song WO, Chun OK, Kerver J et al.

Ready-to-eat breakfast cereal consumption enhances milk and calcium intake in the US population

J Am Diet Assoc 2006 ; 106(11) : 1783-9.

Ask AS, Hernes S, Aarek I et al.

Changes in dietary pattern in 15 year old adolescents following a 4 month dietary intervention with school breakfast--a pilot study

Nutr J 2006 ; (5) : 33.

Farshchi HR, Taylor MA, Macdonald IA.

Deleterious effects of omitting breakfast on insulin sensitivity and fasting lipid profiles in healthy lean women

Am J Clin Nutr 2005 ; 81(2) : 388-96.

Rampersaud GC, Pereira MA, Girard BL et al.

Breakfast habits, nutritional status, body weight, and academic performance in children and adolescents

J Am Diet Assoc 2005 ; 105(5) : 743-60.

Affenito SG, Thompson DR, Barton BA et al.

Breakfast consumption by african-american and white adolescent girls correlates positively with calcium and fiber intake and negatively with body mass index

J Am Diet Assoc 2005 ; 105(6) : 938-45.

Song WO, Chun OK, Obayashi S et al.

Is consumption of breakfast associated with body mass index in US adults?

J Am Diet Assoc 2005 ; 105(9) : 1373-82.

Barton BA, Eldridge AL, Thompson D et al.

The relationship of breakfast and cereal consumption to nutrient intake and body mass index: the National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study

J Am Diet Assoc 2005 ; 105(9) : 1383-9.

Nicklas TA, O'Neil C, Myers L.

The importance of breakfast consumption to nutrition of children, adolescents, and young adults

Nutr Today 2004 ; 39(1) : 30-9.

Hochart A, Melot P, Guillet M et al.

Collations et goûters dans les écoles maternelles de Haute-Saône, 2002

BEH 2004 ; (14) : 55-6.

Flint A, Moller BK, Raben A et al.

The use of glycaemic index tables to predict glycaemic index of composite breakfast meals

Br J Nutr 2004 ; 91(6) : 979-89.

Keski-Rahkonen A, Kaprio J, Rissanen A et al.

Breakfast skipping and health-compromising behaviors in adolescents and adults

Eur J Clin Nutr 2003 ; 57(7) : 842-53.

Lopez-Sobaler AM, Ortega RM, Quintas ME et al.

Relationship between habitual breakfast and intellectual performance (logical reasoning) in well-nourished schoolchildren of Madrid (Spain)

Eur J Clin Nutr 2003 ; 57(Suppl 1) : S49-53.

Cho S, Dietrich M, Brown CJ et al.

The effect of breakfast type on total daily energy intake and body mass index : results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)

J Am Coll Nutr 2003 ; 22(4) : 296-302.

AFSSA

Efficacité et innocuité des régimes sans gluten et sans caséine proposés à des enfants présentant des troubles envahissants du développement (autisme et syndromes apparentés)

AFSSA 2009 ; 71p.

American Dietetic Association.

Position of the American Dietetic Association and American Society for Nutrition: Obesity, Reproduction, and Pregnancy Outcomes

J Am Diet Assoc 2009 ; 109(5) : 918-27.

Benelam B.

Satiating, satiety and their effects on eating behaviour

Nutr Bull 2009 ; 34(2) : 126-73.

Berry SE.

Triacylglycerol structure and interesterification of palmitic and stearic acid-rich fats: an overview and implications for cardiovascular disease

Nutr Res Rev 2009 ; 22(1) : 3-17.

Carlson SE.

Early determinants of development: a lipid perspective

Am J Clin Nutr 2009 ; 89(5) : 1523S-9S.

Christensen R, Lorenzen JK, Svith CR et al.

Effect of calcium from dairy and dietary supplements on faecal fat excretion: a meta-analysis of randomized controlled trials

Obes Rev 2009 ; 10(4) : 475-86.

Corthier G, Doré J.

La physiologie humaine est influencée par le microbiote résident et en transit

Prat Nutr 2009 ; (18) : 54-8.

Craig WJ.

Health effects of vegan diets

Am J Clin Nutr 2009 ; 89(5) : 1627S-33S.

De Lauzon-Guillain B, Musher-Eizenman D, Leporc E et al.

Parental feeding practices in the United States and in France: relationships with child's characteristics and parent's eating behavior

J Am Diet Assoc 2009 ; 109(6) : 1064-9.

Dorfman SE, Laurent D, Gounarides JS et al.

Metabolic Implications of Dietary Trans-fatty Acids

Obesity 2009 ; 17(6) : 1200-7.

Dove ER, Hodgson JM, Puddey IB et al.

Skim milk compared with a fruit drink acutely reduces appetite and energy intake in overweight men and women

Am J Clin Nutr 2009 ; 90(1) : 70-5.

Engberink MF, Hendriksen MA, Schouten EG et al.

Inverse association between dairy intake and hypertension: the Rotterdam Study

Am J Clin Nutr 2009 ; 89(6) : 1877-83.

Estaquio C, Kesse-Guyot E, Deschamps V et al.

Adherence to the French Programme National Nutrition Santé Guideline Score is associated with better nutrient intake and nutritional status

J Am Diet Assoc 2009 ; 109(6) : 1031-41.

Esterle L.

Produits laitiers, croissance et minéralisation osseuse

Réalités Nutrition 2009 ; (19) : 28-31.

Goulet O.

Obésité, alimentation et fromage

Réalités Nutrition 2009 ; (18) : 1-4.

Gustaw-Rothenberg K.

Dietary patterns associated with Alzheimer's disease: population based study

Int J Environ Res Public Health 2009 ; 6 : 1335-40.

Hunt JR, Johnson LK, Fariba Roughead ZK.

Dietary protein and calcium interact to influence calcium retention: a controlled feeding study

Am J Clin Nutr 2009 ; 89(5) : 1357-65.

Jacobs DR Jr, Haddad EH, Lanou AJ et al.

Food, plant food, and vegetarian diets in the US dietary guidelines: conclusions of an expert panel

Am J Clin Nutr 2009 ; 89(5) : 1549S-52S.

Katan MB.

Omega-6 polyunsaturated fatty acids and coronary heart disease (Editorial)

Am J Clin Nutr 2009 ; 89(5) : 1283-4.

Khabarova YA, Tornaiainen ST, Nurmi HA et al.

Prevalence of lactase persistent/non-persistent genotypes and milk consumption in a young population in north-west Russia

World J Gastroenterol 2009 ; 15(15) : 1849-53.

Koletzko B, von Kries R, Closa R et al.

Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial

Am J Clin Nutr 2009 ; 89(6) : 1836-45.

Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A.

Conjugated linoleic acid intake and breast cancer risk in a prospective cohort of Swedish women

Am J Clin Nutr 2009 ; Epub ahead of print : .

Lecerf JM.

Fatty acids and cardiovascular disease

Nutr Rev 2009 ; 67(5) : 273-83.

Lee Y, Vanden Heuvel JP.

Inhibition of macrophage adhesion activity by 9trans,11trans-conjugated linoleic acid

J Nutr Biochem 2009 ; Epub ahead of print : .

Libuda L, Alexy U, Buyken AE et al.

Consumption of sugar-sweetened beverages and its association with nutrient intakes and diet quality in German children and adolescents

Br J Nutr 2009 ; 101(10) : 1549-57.

Moore LV, Diez Roux AV, Nettleton JA et al.

Fast-Food Consumption, Diet Quality, and Neighborhood Exposure to Fast Food: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis

Am J Epidemiol 2009 ; 170(1):29-36.

Oletzko B, Von Kries R, Monasterolo RC et al.

Can infant feeding choices modulate later obesity risk?

Am J Clin Nutr 2009 ; 89(5) : 1502S-8S.

Pala V, Krogh V, Berrino F et al.

Meat, eggs, dairy products, and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort

Am J Clin Nutr 2009 ; Epub ahead of print : 1-11.

Palacios C, Josphipura KJ, Willett WC.

Nutrition and health: guidelines for dental practitioners

Oral Dis 2009 ; Epub ahead of print : 1-13.

Pourrias B.

La taurine : monographie

NAFAS 2009 ; 7(2) : 3-12.

Ppersack T.

Nutritional problems in the elderly

Acta Clin Belg 2009 ; 64(2) : 85-91.

Ratnayake WM, L'Abbe MR, Mozaffarian D.

Nationwide product reformulations to reduce trans fatty acids in Canada: when trans fat goes out, what goes in?

Eur J Clin Nutr 2009 ; 63(6) : 808-11.

Rolland-Cachera MF, Péneau S, Bellisle F.

Les apports nutritionnels au début de la vie, conséquences à long terme

Méd Nutr 2009 ; 45(1) : 49-56.

Rougé C, Piloquet H, Butel MJ et al.

Oral supplementation with probiotics in very-low-birth-weight preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Am J Clin Nutr 2009 ; 89(6) : 1828-35.

Rowe S, Alexander N, Clydesdale FM et al.

Funding food science and nutrition research: financial conflicts and scientific integrity

Nutr Rev 2009 ; 67(5) : 264-72.

Salanave B, Péneau S, Rolland-Cachera MF et al.

Stabilization of overweight prevalence in French children between 2000 and 2007

Int J Pediatr Obes 2009 ; 4(2) : 1-7.

Simon JA, Chen YH, Bent S.

The relation of alpha-linolenic acid to the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis

Am J Clin Nutr 2009 ; 89(5) : 1558S-64S.

Société canadienne de pédiatrie.

Des inquiétudes au sujet de l'utilisation des préparations à base de soja pour l'alimentation des nourrissons

Paediatr Child Health 2009 ; 14(2) : 114-8.

Tan AS.

A case study of the New York City trans-fat story for international application

J Public Health Policy 2009 ; 30(1) : 3-16.

Tardy AL, Lambert-Porcheron S, Malpuech-Brugère C et al.

Dairy and industrial sources of trans fat do not impair peripheral insulin sensitivity in overweight women

Am J Clin Nutr 2009 ; 90(1) : 88-94.

Weaver CM.

Closing the gap between calcium intake and requirements

J Am Diet Assoc 2009 ; 109(5) : 812-3.