



**HAL**  
open science

## La fisétine protège le tissu osseux en ciblant les voies de signalisation NF-kB et MKP-1 dans les ostéoclastes et l'activité transcriptionnelle de Runx2 dans les ostéoblastes

Laurent Leotoing, Fabien Wauquier, Marie-Jeanne Davicco, Patrice Lebecque, Jérôme Guicheux, Elisabeth Miot-Noirault, Y. Wittrant, Véronique Coxam

### ► To cite this version:

Laurent Leotoing, Fabien Wauquier, Marie-Jeanne Davicco, Patrice Lebecque, Jérôme Guicheux, et al.. La fisétine protège le tissu osseux en ciblant les voies de signalisation NF-kB et MKP-1 dans les ostéoclastes et l'activité transcriptionnelle de Runx2 dans les ostéoblastes. 2. Assises Inter-Régionales de Nutrition et Métabolisme, Rhône-alpes-Auvergne, laboratoire de recherche en Cardiovasculaire, Métabolisme, Diabétologie et Nutrition (CarMeN). Lyon, FRA.; Université Joseph Fourier (Grenoble 1) (UJF). Grenoble, FRA.; Centre de Recherche en Nutrition Humaine (CRNH). FRA.; Centre de Recherche en Nutrition Humaine (CRNH). FRA., Nov 2015, Saint Galmier, France. hal-01595201

**HAL Id: hal-01595201**

**<https://hal.science/hal-01595201>**

Submitted on 5 Jun 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# 2EMES ASSISES INTER-RÉGIONALES DE NUTRITION ET MÉTABOLISME



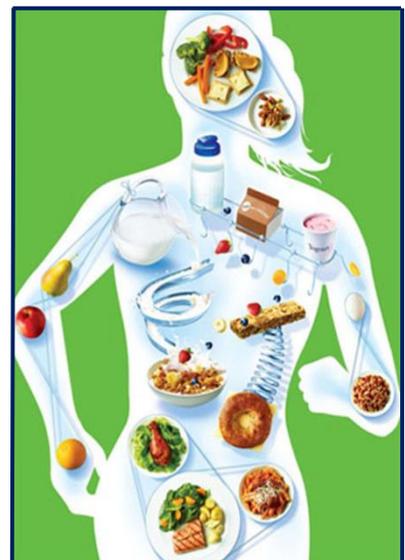
**RHÔNE-ALPES-AUVERGNE**  
**LYON, GRENOBLE ET CLERMONT-FERRAND**



**Saint Galmier 4-5 Novembre 2015**  
**Hôtel La Charpinière**



ECOSYSTEME « MOBILITE INDIVIDUALISEE »  
AUVERGNE





# 2ÈMES ASSISES INTER-REGIONALES

## RHÔNE-ALPES-AUVERGNE

### DE NUTRITION ET MÉTABOLISME



Inaugurées en 2013, les assises inter-régionales Rhône-Alpes-Auvergne de Nutrition réunissent les chercheurs et les cliniciens des laboratoires de recherche en Cardiovasculaire, Métabolisme, Diabétologie et Nutrition de Lyon ([CarMeN](#)), de Nutrition Humaine de Clermont-Ferrand ([UNH](#)) et de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée de Grenoble ([LBFA](#)), et les Centres de Recherche en Nutrition Humaine ([CRNH-RA](#) et [CRNH Auvergne](#)).



Les thématiques de recherche de ces laboratoires ont pour dénominateur commun la Nutrition, les Régulations du Métabolisme et la Santé avec comme objectifs la prévention et le traitement de pathologies communes comme le diabète, l'obésité, la sarcopénie et l'ostéoporose, ainsi que leurs complications (maladies cardiovasculaires, insuffisance rénale, troubles ostéo-articulaires et cancers). Plus d'une centaine de chercheurs et doctorants sont réunis pour discuter de ces thèmes au cours des Assises.

Cette année, en partenariat avec le Pôle de compétitivité Lyonbiopôle et le cluster Nutravita, des symposiums thématiques portant sur les interactions entre la recherche académique, l'innovation et l'industrie seront proposés afin de favoriser les synergies et les échanges entre tous les acteurs régionaux.

**L'OBJECTIF DES ASSISES EST DE FAVORISER L'EMERGENCE DE PROJETS COLLABORATIFS INNOVANTS  
POUR RENFORCER LE LEADERSHIP DE RHÔNE-ALPES ET DE L'Auvergne  
DANS LES DOMAINES DU METABOLISME ET DE LA NUTRITION-SANTE**



ECOSYSTEME « MOBILITE INDIVIDUALISEE »  
AUVERGNE



# 2EMES ASSISES INTER-RÉGIONALES DE NUTRITION ET MÉTABOLISME

Mercredi 4 Novembre 2015



- 13h30**      **Accueil café & Inscription**
- 14h00**      **Ouverture des Assises**
- 14h10**      **Conférence plénière : "Comment renforcer le lien entre Académie et Industrie?"**  
Philippe Laurent, Responsable du Domaine Innovation Stratégique Santé de la Région Auvergne
- 14h50**      **Présentation de la Charte de la jeunesse scientifique des régions Auvergne et Rhône-Alpes**
- 15h00**      **Table Ronde Académie-Industrie 1**  
« Microbiote et Nutrition: Utilisation des pro et pré-biotiques en santé »
- 16h00**      **Pause**
- 16h30**      **Table Ronde Académie-Industrie 2**  
« Quelles synergies entre aliments et médicaments? »
- 17h10**      **Table Ronde Académie-Industrie 3**  
« Appareil locomoteur: muscle et os »
- 17h50**      **Le point de vue des régions**
- 18h05**      **Présentations des laboratoires**  
Dr. M. Ferrara, Unité de Nutrition Humaine (UNH)  
Dr. H. Vidal, Labo. de Cardiovasculaire, Métabolisme et Nutrition (CarMeN)  
Pr. U. Schlattner, Labo. de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée (LBFA)
- 18h30**      **Cocktail networking**
- 20h00**      **Dîner**



# 2EMES ASSISES INTER-RÉGIONALES DE NUTRITION ET MÉTABOLISME

Jeudi 5 Novembre 2015



Présentation de thèmes de recherche par les 3 laboratoires

(10 minutes de présentation -5 min de discussion)

|       |   |                   |
|-------|---|-------------------|
| 7h00  | Petit déjeuner  |                   |
| 8h30  | Session I "Focus sur les plateaux techniques et outils"     | (4 présentations) |
| 9h30  | Session II "Insulino-résistance et Métabolisme Energétique" | (4 présentations) |
| 10h30 | Pause café  |                   |
| 11h00 | Session III "Métabolisme Protéique, Muscle et Os"           | (4 présentations) |
| 12h00 | Déjeuner  |                   |
| 13h30 | Session IV "Nutrition, Circulation, Cancer"                 | (5 présentations) |
| 14h45 | Pause café  |                   |
| 15h15 | Session V "Obésité et Diabète"                              | (4 présentations) |
| 16h15 | Discussion Générale, Perspectives                           |                   |
| 17h00 | Fin des Assises   |                   |



## LES INTERVENANTS du mercredi 4 Novembre



### Conférence plénière : "Comment renforcer le lien entre Académie et Industrie?"

M. Philippe Laurent, Responsable du Domaine Innovation Stratégique Santé de la Région Auvergne

### Présentation de la Charte de la jeunesse scientifique des régions Auvergne et Rhône-Alpes

Emmanuel Labaronne et Camille Villedieu, étudiants en Thèse (CarMeN - Lyon)

#### TR1 « Microbiote et Nutrition: utilisation des pro et pré-biotiques en santé »

- Dr. Annick Bernalier (INRA - Clermont)
- M. Jean-Yves Berthon (Greentech - Saint Beauzire)
- Dr. Bertrand Evrard (UNH - Clermont)
- Dr. Gianfranco Grompone (Bioaster - Lyon)
- Dr. François Leulier (IGLF - Lyon)
- Dr. Adrien Nivoliez (ProbioNov - Aurillac)
  
- Dr. Hubert Vidal (CarMeN - Lyon) - **Modérateur**

#### TR2 « Quelles synergies entre aliments et médicaments? »

- Pr. Yves-Jean Bignon (Centre J. Perrin - Clermont)
- Mme Lucie Borjon (Nutrisens - Lyon)
- M. David Goudout (Activ'Inside - Libourne)
- Pr. Michel Lagarde (CarMeN - Lyon)
- Dr. Béatrice Morio (CarMeN - Lyon)
- M. Jean-Louis Tayot (Khorionyx - Lyon)
  
- Pr. Christophe Moinard (LBFA - Grenoble)- **Modérateur**

#### TR3 « Appareil locomoteur: muscle et os »

- Dr. Véronique Coxam (UNH - Clermont)
- M. Michel Dubourdeaux (3i Nature - Saint-Bonnet-de-Rochefort)
- Mme Martine Tissier (Sanofi)
- Dr. Laurence VICO (LBTO - Saint Etienne)
- Dr. Stéphane Walrand (UNH - Clermont)
  
- Pr. Yves Boirie (UNH - Clermont) - **Modérateur**

#### Le point de vue des régions

- M. Frédéric Gaffiot (Région Rhône-Alpes)
- Mme Virginie Squizzato (Région Auvergne)



# LES INTERVENANTS du jeudi 5 Novembre



## Session I "Focus sur les Plateaux Techniques et Outils"

**Modérateurs:** F. Lamarche (LBFA) et J-A. Nazare (CarMeN et Cens)

- L. Jobeili «Test d'efficacité de compléments alimentaires sur des modèles in vitro de vieillissement cutané » CarMeN - Lyon
- L. Paris «La santé 2.0: des outils de suivi de la nutrition et de l'activité physique en conditions habituelles de vie » UNH - Clermont-Ferrand
- H. Dubouchaud «Présentation de la nouvelle plateforme animale du LBFA » LBFA - Grenoble
- V. Sauvinet «Plateforme de spectrométrie de masse du Centre de Recherche en Nutrition Humaine Rhône-Alpes » CNRH - Lyon

## Session II "Insulino-résistance et Métabolisme Energétique"

**Modérateurs:** J. Rieusset (CarMeN) et G. Vial (CarMeN)

- C. Quiclet «Influence de l'environnement périnatal (nutrition, activité physique) sur la santé métabolique de la descendance » LBFA - Grenoble
- E. Labaronne «Impacts métaboliques d'un mélange de polluants faiblement dosés chez la souris femelle dans un contexte d'obésité » CarMeN - Lyon
- S. Chriett «Butyrate de sodium et  $\beta$ Hydroxybutyrate améliorent la sensibilité à l'insuline des myotubes L6 insulino-résistants suite à une exposition au palmitate» CarMeN - Lyon
- H. Aswad «Les exosomes, de nouveaux partenaires dans les dialogues inter-organes au cours du développement de l'insulino-résistance associée aux régimes riches en graisses saturées» CarMeN – Lyon

## Session III "Métabolisme Protéique, Muscle et Os"

**Modérateurs:** J. Averous (UNH) et I. Papet (UNH)

- C. Perchoux «Impact de l'effet modérateur de la distance sur les disparités d'éducation du quartier dans la pratique du transport actif vers le lieu de travail/étude (une étude ACTI-Cités)» CarMeN - Lyon
- E. Gatineau «Une consommation chronique élevée en sucre accélère la sarcopénie et perturbe la sensibilité à l'insuline et la stimulation post-prandiale de la synthèse protéique musculaire chez le rat âgé » UNH - Clermont-Ferrand
- D. Taillandier «Identification des enzymes E2 interagissant avec l'ubiquitin ligase MuRF1 au cours d'une atrophie musculaire » UNH - Clermont-Ferrand
- L. Léotoing «La fisétine protège le tissu osseux en ciblant les voies de signalisation NF-kB et MKP-1 dans les ostéoclastes et l'activité transcriptionnelle de Runx2 dans les ostéoblastes» UNH - Clermont-Ferrand



## LES INTERVENANTS du jeudi 5 Novembre (suite)



### Session IV "Nutrition, Circulation et Cancer"

**Modérateurs:** K. Couturier (LBFA) et F. Caldefie (UNH)

- C. Jouvene «Caractérisation des métabolites oxygénés dérivés des acides arachidonique et docosahexaénoïque dans le cerveau des rats » CarMeN - Lyon
- S. Mahboui «Intérêt de l'activité physique spontanée en situation d'obésité sur la cancérogenèse mammaire: approche expérimentale chez la souris C57/bl6 » UNH – Clermont-Ferrand
- F. Mesclon «Identification des mécanismes moléculaires impliqués dans la résistance des cellules à une carence en acides aminés » UNH - Clermont-Ferrand
- I. Krga «Effet de concentrations physiologiquement pertinentes d'anthocyanes et de leurs métabolites issus du microbiote intestinal sur l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales» UNH - Clermont-Ferrand
- L. Delort «Rôle du secrétome adipocytaire dans la résistance au traitement par hormonothérapie et sur les cellules souches cancéreuses: cas du cancer mammaire en situation d'obésité» UNH - Clermont-Ferrand

### Session V "Obésité et Diabète"

**Modérateurs:** L. Pirola (CarMeN) et S. Polakof (UNH)

- J. Bertrand «Approche protéomique pour la prédiction du syndrome métabolique : étude cas-témoins nichée au sein de la cohorte Haguenau» UNH - Clermont-Ferrand
- M. Chehimi «Mécanismes induisant l'inflammation du tissu adipeux et l'insulino-résistance au cours de l'obésité » CarMeN - Lyon
- K. Makki «Les effets bénéfiques de l'administration de la souche *Lactobacillus plantarum* WJL sur le développement de l'obésité et le statut métabolique chez la souris obèse» CarMeN - Lyon
- M. Dancer «Absence de régulation du variant SstI de l'*APOC3* étroitement associé à l'hypertriglycéridémie par les microARN hépatiques » CarMeN - Lyon



## Mini-CV des intervenants du 4 Novembre

### Conférence plénière

**Philippe Laurent**, docteur en pharmacie, est co fondateur, vice président et directeur général du Groupe LARENA (Laboratoire de Recherche en Nutrition Appliquée), qui regroupe les sociétés 3nature – PILEJE – INSUDIET.

Le Groupe LARENA propose des solutions santé innovantes prescrites individualisées, complémentaires ou alternatives à l'allopathie avec comme objectif principal d'améliorer durablement l'espérance de vie en bonne santé.

Très impliqué dans son écosystème en particulier en AUVERGNE, Philippe LAURENT préside :

- L'ASSOCIATION du parc NATUROPÔLE NUTRITION SANTE dans l'Allier
- Le Cluster d'Excellence et Grappe d'entreprises, NUTRAVITA (Groupement Aliments Nutrition Santé d'Auvergne)
- L'Association Auvergne Nouveau Monde (Association qui porte une offre de marketing territorial)

Depuis début 2014, il pilote la filière santé d'Auvergne (DIS/S3) autour de l'appareil locomoteur avec comme objectif : « La préservation de notre capital mobilité ainsi que l'autonomie tout au long de la vie ».



# TR1

**Annick Bernalier-Donadille** est Directrice de Recherches (DR2) à l'INRA (Institut National de la Recherche Agronomique). Elle a débuté sa carrière au sein du laboratoire de « Nutrition et Sécurité Alimentaire » du centre Inra de Jouy en Josas avant de rejoindre, en 1997, l'Unité de Microbiologie UR454 du centre Auvergne-Rhône Alpes (site de Theix). Elle est actuellement animatrice de l'équipe MinHos « Microbiote intestinal : fonctions et impacts sur la nutrition et la santé de l'Hôte » au sein de l'UR454, membre du bureau du CRNH Auvergne depuis 2001, et de l'Institut de Recherche en Pharmabiotique (IRP, Cluster d'excellence Région Auvergne).



Ses travaux sont centrés sur l'étude fonctionnelle du microbiote intestinal humain, et concernent plus particulièrement le métabolisme microbien (fibres, lipides et protéines) et son impact sur la nutrition et la santé de l'Homme. L'objectif de ses recherches est d'identifier les mécanismes microbiens susceptibles d'être impliqués dans la physiopathologie des maladies fonctionnelles digestives comme le Syndrome de l'Intestin Irritable (SII), ou de certaines maladies extra-digestives (ex syndrome métabolique, polyarthrite rhumatoïde...). Les travaux visent également à développer de nouvelles stratégies, nutritionnelles ou thérapeutiques, pour prévenir ou traiter les pathologies concernées en modulant l'activité métabolique du microbiote intestinal. Dans ce contexte, l'utilisation du potentiel métabolique d'une espèce commensale du côlon de l'Homme dans le traitement de la pathologie SII (A. Bernalier, patent PCT/EP 1280541) fait actuellement l'objet d'une étude clinique.



# TR1

**Jean-Yves BERTHON** est fondateur et Président du Groupe GREENTECH regroupant des sociétés de Biotechnologies: GREENTECH, producteur d'ingrédients à partir de plantes, BIOVITIS, producteur de ferments et dérivés, GREENSEA, producteur d'algues et de microalgues.



Le Groupe collabore avec de nombreux laboratoires et dépose régulièrement des brevets. Les domaines d'application sont la cosmétique, la nutraceutique, l'agronomie, l'environnement et l'agro-alimentaire.

Le Groupe a développé de nombreux ingrédients nutraceutiques d'abord issus du végétal, puis depuis la création de BIOVITIS, à partir de microorganismes dont certains doivent trouver des applications dans le domaine pharmaceutique. Le microbiote est un important champ d'investigation pour GREENTECH.



# TR1



**Bertrand Evrard** est Médecin Biologiste, spécialisé en Immunologie et Allergologie. Il est MCU-PH (Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier) à la Faculté de Médecine et au CHU de Clermont-Ferrand, au sein duquel il est chef du service d'Immunologie. Il est membre de l'équipe ECREIN (microEnvironnement CellulaiRe, Immunomodulation et Nutrition) incluse dans l'Unité Mixte de Recherche 1019 Université d'Auvergne – INRA, UNH (Unité de Nutrition Humaine). Il également est membre du Cluster d'Excellence de la Région Auvergne, l'IRP (Institut de Recherche Pharmabiotique).

Ses travaux portent d'une part sur le comportement immunomodulateur des bactéries probiotiques au contact des cellules immunitaires humaines (en particulier sur leurs interactions avec les cellules dendritiques et l'orientation de la réponse lymphocytaire T des muqueuses) et d'autre part sur les mécanismes immunologiques impliqués dans les immunothérapies orales aux allergènes alimentaires (principalement arachide et noisette). Il est l'auteur de 24 publications dans des revues internationales ou nationales à comité de lecture.

Pour plus d'information : <https://www6.clermont.inra.fr/unh>



# TR1



**Gianfranco Grompone** est le responsable de l'unité thématique microbiote au sein de BIOASTER. Il est Ingénieur Agronome de formation (ENSAR) et a un doctorat en microbiologie et biologie cellulaire de l'ENSAR. Après un post-doctorat dans le domaine de la bactériologie infectieuse dans le laboratoire du Pr. Philippe Sansonetti à l'Institut Pasteur, il a travaillé pendant presque 10 ans en tant que chercheur chez Danone Research (le centre de R&D mondial du Groupe Danone), où il a participé à l'identification, la sélection et la caractérisation fonctionnelle de nouvelles souches de probiotiques. Il a aussi développé un réseau de collaborations académiques et privées en France et à l'étranger, en particulier en Amérique du Sud, en ayant travaillé en tant que chercheur associé à l'Institut Pasteur de Montevideo (Uruguay).

Depuis Mars 2014 il dirige l'unité thématique microbiote dans BIOASTER, où il développe des projets collaboratifs publics-privés afin d'identifier des axes d'innovation autour de la modulation et la caractérisation fonctionnelle du microbiote intestinal, ainsi que d'autres microbiotes d'intérêt (peau, vagin, poumon).

Pour plus d'informations : <https://www.linkedin.com/pub/gianfranco-grompone/a/b00/90a>



# TR1



**François Leulier** est Directeur de Recherche (DR2) au CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique) et responsable de l'équipe de recherche "Génomique Fonctionnelle des interactions hôtes/bactéries intestinales" à l'Institut de Génomique Fonctionnelle de Lyon (IGFL), unité mixte de recherche de l'Ecole Normale Supérieure de Lyon, du CNRS et de l'Université Claude Bernard Lyon-1.

Les travaux de son équipe visent à étudier les effets de souches probiotiques de Lactobacilles sur la croissance juvénile dans un contexte de malnutrition chronique. Ces études se concentrent sur des modèles pré-clinique animaux afin d'identifier les mécanisme moléculaires régissant les effets bénéfiques de ces souches probiotiques sur la physiologie de leur hôte.

igfl

L'équipe du Dr Leulier est financée par l'European Research Council et la fondation FINOVI et est labellisée par le programme EMBO YIP et le programme ATIP/AVENIR du CNRS. Le Dr Leulier est récent lauréat de la médaille de bronze du CNRS et du prix principal de la fondation Schlumberger.

Pour plus d'information:

<http://igfl.ens-lyon.fr/equipes/f.-leulier-functional-genomics-of-host-intestinal-bacteria-interactions>

# TR1



**Adrien Nivoliez** (PhD) est Directeur Général de la société ProbioNov (biose®). Il travaille depuis plus de 10 ans au sein de cette entreprise. Après des activités en production/qualité au sein du site industriel, Dr. NIVOLIEZ dirige actuellement les activités de Recherche et Développement. Au cours de ces années, il a développé une expertise dans le domaine des probiotiques et notamment dans les "Live Biotherapeutic Products" qui intègrent notamment l'impact du procédé industriel sur le potentiel thérapeutique des souches probiotiques. Pour traiter des dysbioses du microbiote humain, les probiotiques sont historiquement la première approche, et leur développement doit inclure ces paramètres industriels. L'évolution des connaissances et les travaux de recherche actuelle ouvrent de nouvelles opportunités.

probioNov  
Treat Different



# TR1



**Hubert Vidal** est Directeur de Recherche (DR1) à l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) et directeur du Laboratoire CarMeN, Unité Mixte de Recherche INSERM U-1060, INRA U1397 «Cardiovasculaire, Métabolisme, Diabétologie et Nutrition» à l'Université Lyon 1 et à l'INSA de Lyon. Impliqué dans la fédération Hospitalo-Universitaire DO-IT, il est co-fondateur de CENS.

Ses travaux portent d'une part sur les mécanismes géniques et épigénétiques d'adaptation à l'environnement chez l'homme (nutrition, pollution, activité physique) et d'autre part sur le mécanisme d'action de l'insuline et l'insulino-résistance, dans le contexte des maladies métaboliques (obésité-diabète). Il a été un des pionniers en Europe dans le développement de la nutriginomique chez l'homme. Il est auteur de plus de 220 publications dans des revues internationales (facteur H = 54) et récipiendaire des prix de diabétologie GB Morgagni (2002) et Apollinaire Bouchardat (2004). Il a été président du Conseil Scientifique de l'ALFEDIAM (Association de langue Française d'étude du Diabète et des maladies métaboliques) de 2005 à 2007 et éditeur associé de la revue Diabetologia (2004-2008).

Pour plus d'information : <http://carmen.univ-lyon1.fr>



# TR2



**Yves-Jean Bignon** est Professeur des Universités - Praticien Hospitalier à l'Université d'Auvergne et au Centre Jean Perrin. Il est généticien médical. Il dirige le département d'oncogénétique et le Laboratoire de Biologie Médicale OncogénAuvergne.

Il a été le pionnier français de l'oncogénétique et parmi les premiers dans le monde à mettre en place cette activité. Il a été le fondateur du groupe français « Génétique et Cancer » et a écrit le 1<sup>er</sup> livre de langue française sur l'oncogénétique destiné aux professionnels.

Son activité est à la fois clinique, diagnostique génétique moléculaire et de recherche principalement orientée vers les risques héréditaires de cancer du sein.

Ses travaux s'inscrivent dans la médecine prédictive et préventive. Il a contribué à déterminer le rôle des mutations germinales des gènes BRCA1 et BRCA2 dans les risques de cancer et à démontrer au niveau moléculaire les liens entre nutriments et leurs potentiels effets protecteurs contre le cancer du sein via la régulation d'expression des gènes BRCA. Il a été le premier à mettre en place en France en 2008 une prévention tertiaire et un protocole de soins de suite des cancers du sein.

Il a publié 277 articles dans des revues internationales à comité de lecture, 255 sont cités pour un total de plus de 8 600 citations avec un index H à 41. Il a formé en oncogénétique plus de 400 stagiaires de 25 pays. Il a prononcé plus de 250 conférences et fait près de 500 communications dans des réunions scientifiques. Il appartient aux sociétés savantes françaises, européennes et américaines de génétique et de cancérologie.



# TR2

**Lucie Borjon** est responsable du pôle recherche et innovation de NUTRISSENS, société spécialisée dans la conception, le développement et la production de produits répondants à des besoins nutritionnels spécifiques tout au long de la vie.



Au sein du centre de recherche et d'innovation de Nutrisens, elle constitue un écosystème international mettant en relations des ingénieurs, des chercheurs, ainsi que des start-up dans un objectif commun de valorisation et de création de valeur sur le secteur de la nutrition spécifique.

Les travaux de ce centre sont dédiés aux thématiques de prévention et prise en charge de la dénutrition ainsi que de ses pathologies associées, aux troubles nutritionnels liés à des problématiques de dysphagie ou encore aux problématiques rencontrées dans le cas d'allergies alimentaires.

Elle s'est notamment fortement impliquée dans la conception du DSA pack seul et premier outil d'évaluation des capacités de déglutition chez la personne dysphagique.

Pour plus d'information : [www.nutrisens.fr](http://www.nutrisens.fr)



# TR2



**David Gaudout** est Directeur de la Recherche & de l'Innovation chez Activ'Inside.

Activ'Inside est une PME (statut de JEI) de 13 personnes située dans la région bordelaise. Depuis 2009, la société conçoit, développe, produit et commercialise des ingrédients nutritionnels pour les industries de la nutrition et de la santé. La société investit plus de 15% de ses ressources en R&D. Elle coordonne notamment des projets de recherche collaboratifs associant le public et le privé dont le projet franco-canadien Neurophenols (FUI).



# TR2

Michel Lagarde est Professeur des Universités Emérite à l'INSA de Lyon (Université de Lyon) où il a dirigé une unité de recherche de l'Inserm de 1988 à 2006. Il a fondé l'Institut Multidisciplinaire de Biochimie des Lipides (IMBL) et l'a présidé de 2002 à 2012. L'IMBL est une des composantes de l'institut Carnot LISA (Lipides pour l'Industrie et la Santé) dont il a été directeur scientifique de 2007 à 2012.



Ses travaux ont essentiellement porté sur le métabolisme et les fonctions des acides gras polyinsaturés (AGPI) d'intérêt nutritionnel, au niveau sanguin et vasculaire, notamment dans le contexte du risque thrombotique associé au vieillissement et au diabète. Il s'est plus récemment intéressé à l'acide docosahexaénoïque, AGPI oméga-3 à longue chaîne, d'intérêt cérébral. Il est l'auteur de plus de 300 publications (facteur H de 47), de 7 brevets et récipiendaire des médailles Normann (2008) et Chevreul (2010). Il a présidé le Groupe d'Etude et de Recherche sur les lipides et Lipoprotéines (GERLI), l'International Conference on the Bioscience of Lipids (ICBL) et l'International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids (ISSFAL). Il participe à la création d'une SAS appelée LipTher (Lipides Thérapeutiques / Lipids for Therapeutics).



Pour plus d'information : [imbl.insa-lyon.fr](http://imbl.insa-lyon.fr)

# TR2

**Christophe Moinard** est Professeur de Nutrition à la Faculté de Pharmacie à l'Université Grenoble Alpes et travaille au sein du Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée (INSERM U 1055).

Ses travaux portent essentiellement sur le métabolisme protéique et le métabolisme des acides aminés en situation physiopathologiques (i.e. vieillissement et agression). Il est l'auteur de plus d'une cinquantaine de publications dans des revues à Comité de lecture. Il a été membre du Conseil Scientifique de la Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme (2006 à 2010) et Associate Editor au *British journal of Nutrition* (2005 à 2009). En termes de valorisation, il a également déposé une dizaine de brevets (dont 2 sur une association nutriment-médicament) et il est l'un des fondateurs de la Société Citrage®.



# TR2

**Béatrice Morio** est directeur de recherche (DR2) à l'INRA (Institut National de la Recherche Agronomique). Elle a rejoint l'équipe "Glucolipotoxicité, stress métaboliques et diabète" du Laboratoire CarMeN, Unité Mixte de Recherche INSERM U1060, INRA U1397 «Cardiovasculaire, Métabolisme, Diabétologie et Nutrition» à l'Université Lyon 1 et à l'INSA de Lyon.



Ses objectifs de recherche sont de caractériser les changements du métabolisme lipido-énergétique chez l'Homme vieillissant, d'en comprendre les mécanismes, et de déterminer les conséquences au niveau du corps entier, sur la composition corporelle et les besoins nutritionnels, et au niveau des tissus, sur la voie de signalisation de l'insuline et son implication dans les désordres métaboliques associés au surpoids. Son but était de progresser d'une physiologie d'organisme vers une physiologie tissulaire et cellulaire, basée sur des approches intégratives.

Elle a acquis une expertise sur les métabolismes énergétique et lipidique, avec récemment un accent particulier sur leur implication dans la pathogenèse du diabète de type 2. Elle a été responsable de l'équipe « Contrôle de l'Homéostasie Lipido-Energetique et Obésité » dans l'Unité de Nutrition Humaine de Clermont-Ferrand, éditeur associée du journal Clinical Nutrition, membre du comité d'évaluation NSERC (Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada) dans la commission "Biological Systems and Functions" et est aujourd'hui membre du CES Nutrition Humaine à l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail).



# TR2

**Jean-Louis Tayot** est fondateur et président de Khorionyx, société de recherche qui développe des implants biologiques à base de globine pour des applications médicales et chirurgicales.



Ingénieur biochimiste INSA, ancien directeur de recherches au sein de l'Institut Mérieux, jusqu'en 1987. Il a ensuite dirigé Imedex, filiale de Pasteur Mérieux devenu Sanofi Pasteur, créée pour la valorisation des produits extraits du placenta humain (glucocérébrosidase développée avec Genzyme pour le traitement de la maladie de Gaucher ; collagènes d'origine humaine ou animale utilisés dans de nombreux dispositifs médicaux, aujourd'hui sous le contrôle de deux sociétés : Sofradim du groupe Medtronic, Symatèse du groupe Laboratoires Pérouse.

Dès 1992, Imedex a collaboré avec l'équipe INSERM dirigée par Michel Lagarde pour le développement de la culture de microalgues, sources naturelles de lipides riches en DHA, utilisés dans la synthèse de phospholipides marqués au carbone 13. Ces travaux ont permis la réalisation d'études métaboliques et cliniques, en vue d'utilisations nutritionnelles et thérapeutiques.

*Khorionyx*



# TR3

**Yves Boirie** est Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Nutrition au CHU de Clermont-Ferrand. Il est Chef du service de Nutrition Clinique du CHU et dirige par ailleurs une des équipes de recherche de l'Unité de Nutrition Humaine (UMR 1019 INRA/Université d'Auvergne) au sein du Centre de Recherche en Nutrition Humaine d'Auvergne.



Sa formation en Endocrinologie, Diabétologie, Maladies Métaboliques, puis en Nutrition a orienté ses activités de recherche dans le domaine de l'exploration des troubles protéino-énergétiques de l'adulte jeune ou âgé, sain ou malade. Sa thématique principale de recherche est l'étude des régulations par les nutriments et les hormones du renouvellement protéique de l'organisme notamment dans le muscle. Il est auteur de plus de 160 publications originales dans des journaux internationaux.

Il est aussi responsable de l'enseignement de la Nutrition à la Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand, dans les formations du cursus médical, dans le parcours LMD mention « Nutrition » et responsable régional du DESC de Nutrition. Il est membre de plusieurs comités scientifiques de sociétés savantes et a été Président du comité scientifique de la Société Européenne de Nutrition Clinique et Métabolique (ESPEN).



# TR3

**Véronique Coxam** est directrice de recherche (DR1) à l'INRA. Elle est responsable de l'Equipe Alimentation squelette et Métabolismes, au sein de l'Unité de Nutrition Humaine. (Unité mixte de Recherche INRA/Université d'Auvergne 1019).



Elle développe des recherches translationnelles relatives à la prévention nutritionnelle de l'ostéoporose en ciblant, non seulement les facteurs extra-calciques, mais aussi la composante holistique de l'alimentation. Elle est auteur /co-auteur de plus de 120 publications indexées dans Pubmed, d'une vingtaine d'ouvrages / chapitres d'ouvrages et de plusieurs brevets. Elle exerce une activité d'expertise depuis de nombreuses années auprès de l'Afssa /Anses, ainsi que pour divers organismes publics internationaux.



<http://www6.clermont.inra.fr/unh>



# TR3

**Michel Dubourdeaux**

**3i nature**  
innovation | ingénierie | industrie

# TR3



**Martine Tissier** est directeur des Affaires Publiques Régionales Sanofi Auvergne Rhône Alpes depuis juin 2015.

Elle précédemment exercée la fonction de Directeur des Affaires Publiques Régionales Sanofi Auvergne de 2006 à 2015 après avoir assurée pendant dix ans la fonction de Directeur Régional des opérations commerciales Auvergne (HMR-Aventis).



# TR3

**Laurence Vico** est Directrice de Recherche (DR1) à l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) et directrice du Laboratoire LBTO, Unité de Recherche INSERM U-1059, «Laboratoire de Biologie intégrative du Tissu Osseux» à l'Université Jean Monnet de St-Etienne- Université de Lyon.



Ses travaux portent d'une part sur la compréhension de la façon dont le tissu osseux perçoit les contraintes mécaniques (activités physiques, hypergravité, vols spatiaux) et les traduit en réponse biologique et d'autre part sur l'utilisation de stimuli mécaniques (intrinsèque et extrinsèque) pour contrôler les réponses cellulaires osseuses à d'autres contraintes de l'environnement : hormonales, vasculaires, énergiques. Notre paradigme est que les stimulations mécaniques sont un régulateur important des réponses osseuses aux facteurs biologiques. Nos approches sont multi-échelles : au niveau cellulaire, tissulaire et de l'organisme et utilisent plusieurs techniques d'imagerie (micro / nano tomographie, vidéo-microscopie, microscopie confocale ...).



Elle est auteure de plus de 250 publications dans des revues internationales (facteur H = 39) et récipiendaire du prix Philip Morris (1992) dans "les sciences du vivant dans l'espace", du prix chercheur d'excellence de la ville de St-Etienne (2010) et des insignes de Chevalier de la légion d'honneur (2011).

# TR3

**Stéphane Walrand** est directeur de recherche (DR2) à l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), au sein de l'Unité de Nutrition Humaine (UNH, UMR1019) du département INRA Alimentation Humaine (AlimH). Il a obtenu son doctorat en 2000 dans la spécialité «recherche clinique, innovation technologique et santé publique» à l'Université René Descartes, Paris 5. En 2002, il rejoint le Laboratoire National d'Endocrinologie Moléculaire à Bratislava (République Slovaque) comme post-doctorant sous la direction du professeur Julius Brtko. Il est ensuite nommé à l'INRA comme chercheur (chargé de recherche). En 2004-2005, il réalise une mission de longue durée au sein de l'Unité de Recherche en Endocrinologie (Prof. KS Nair), à la Mayo Clinic à Rochester, Minnesota. Il est nommé DR2 à l'INRA en 2010 et co-responsable de son équipe de recherche.



Sa thématique de recherche porte sur les mécanismes de la perte musculaire au cours de situations physiopathologiques spécifiques (vieillesse, obésité) et la définition de stratégies, en particulier nutritionnelles, capables d'enrayer ce phénomène. Il a établi des collaborations avec des groupes de recherche en Australie, aux États-Unis, en Belgique, en Suisse et aux Pays-Bas. Il est membre du Conseil scientifique de la Société Française de Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNEP) depuis 2011. Il est également l'un des membres du conseil d'experts spécialisés (CES) de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES) depuis 2012. Il a donné des conférences nationales et internationales. À son crédit, il a publié plus d'une centaine d'articles originaux et revues générales.



## Les résumés du 5 Novembre (par ordre chronologique)

### Test d'efficacité de compléments alimentaires sur des modèles *in vitro* de vieillissement cutané.

Lara Jobeili, Morgan Dos Santos, Amélie Thepot, Serge Nataf, Odile Damour

1. Laboratoire CarMeN, INSERM1060, Université de Lyon, INRA UMR 1397, INSA de Lyon F-69921 Oullins
2. Laboratoire des substituts cutanés, Pavillon I, Hôpital Edouard Herriot, 5 place d'Arsonval, 69003 Lyon

Le vieillissement de l'organisme est inéluctable. C'est un processus lent, continu et irréversible induisant des modifications de structure des organes et des tissus. Les premiers signes visibles sur la peau conduisent à des modifications d'épaisseur, couleur, texture, transparence et à la formation de rides. Le vieillissement cutané est devenu un enjeu majeur de santé publique et en cosmétique.

Le vieillissement cutané est un processus complexe car dépendant de facteurs intrinsèques propres à chaque individu et à de facteurs extrinsèques ou environnementaux tels que la nutrition, les rayonnements ultraviolets et la pollution. Dans la lutte contre le vieillissement cutané, le seul paramètre contrôlable est l'influence des facteurs extrinsèques. Ainsi de nombreuses industries de compléments alimentaires apparaissent sur le marché. Comment tester leur efficacité à part les essais cliniques ?

Nous présentons le modèle de peau reconstruite 3-D basé sur la culture des cellules cutanées dans un support poreux de collagène-glycosaminoglycannes-chitosan: les fibroblastes colonisent le support, synthétisent et déposent tous les éléments de la matrice extracellulaire du derme. La culture de kératinocytes épidermises ce derme équivalent avec reconstitution de la jonction dermo-épidermique formant la peau reconstruite. Très proche de la peau humaine, ce modèle 3-D rend son utilisation fréquente en recherche fondamentale, et pour les tests d'efficacité de molécules pharmaceutique et dermatologique.

L'étude de l'efficacité de compléments alimentaires sur le vieillissement utilise nos modèles de vieillissement *in vitro* obtenus en allongeant le temps de culture ou en utilisant des cellules de différents âges validés par rapport aux résultats obtenus sur les peaux normales humaines de différents âges. L'application de nutriments à ces modèles permet de tester leur effet anti vieillissement par analyse des milieux de culture et de l'échantillon lui-même. Nous l'utiliserons aussi pour mieux comprendre les mécanismes du vieillissement cutané.





## La santé 2.0 : des outils de suivi de la nutrition et de l'activité physique en condition habituelles de vie

Paris L, Fillol F, Pascal S, Rousset S, Duclos M.

1. INRA – Unité de Nutrition Humaine – UMR 1019 – Clermont Ferrand
2. Biomouv - Montpellier

La situation sanitaire mondiale actuelle est marquée par l'épidémie des maladies chroniques, pour lesquelles le mode de vie est largement mis en cause. En effet, la sédentarité et l'inactivité physique représentent le 1er facteur de mortalité évitable. Parallèlement, le concept du « quantified-self », à savoir le suivi de paramètres personnels comme le poids et l'activité physique via les nouvelles technologies, est en plein essor. Ce système d'auto-surveillance pourrait représenter d'une part une nouvelle stratégie de prise en charge des patients et d'autre part un moyen d'éducation et de prévention. Les outils de suivi manquent cependant de validation scientifique pour être utilisés en conditions habituelles de vie et fournir des mesures fiables. Celles-ci sont indispensables pour comprendre les comportements spontanés et prévenir le développement des maladies chroniques.

C'est à partir de ce constat qu'un premier outil, l'application « eMouveRecherche », a été pensé et élaboré. Cette dernière permet, à partir des données d'accélérométrie, de quantifier l'activité physique en termes de dépense énergétique et de durée, et d'identifier la répartition de ces activités en fonction de l'intensité. Elle a été testée et validée en conditions contrôlées et habituelles de vie, avec une population normo-pondérée et atteinte de surpoids et d'obésité, par rapport à des méthodes de référence. Cet outil va être utilisé en complément d'un service digital au cours de l'étude clinique Thermactive, dont l'objectif est d'évaluer dans quelle mesure les nouvelles technologies permettent le suivi et l'éducation en activité physique de patients atteints de maladies chroniques. Un service digital, associant un site Web, une application smartphone, des objets connectés, proposera un programme personnalisé en activité physique pendant 1 an après un séjour en cure thermale. L'efficacité de ce service sera évaluée par la durée des activités d'intensité légère ou modérée réalisées, le temps de sédentarité physiques et la qualité de vie.

Ces outils permettent d'interagir avec l'utilisateur et ont pour ambition de l'auto éduquer pour l'aider à prendre sa santé en main sur le long terme.





## Présentation de la nouvelle plateforme animale du LBFA

Directeur : Uwe Schlattner  
Responsable délégataire : **Hervé Dubouchaud**

**Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée, Université Grenoble Alpes,  
INSERM U1055, Grenoble**

La nouvelle animalerie du laboratoire de bioénergétique Fondamentale et Appliquée est entrée en service en mai 2015. Située sur le domaine universitaire de Saint Martin d'Hères, au cœur de la structure fédérative de recherche Biologie Environnementale et Systémique (BEeSy), elle regroupe une zone A1 SPF et une zone A2 pour rongeurs (rats et souris).

Intégrée dans le réseau des animaleries de l'agglomération grenobloise, l'animalerie BEeSy appuie les activités de recherche du LBFA (UJF/INSERM), du LECA (CNRS/UJF), du LIPhy (CNRS/UJF) et assure la logistique des enseignements utilisant des animaux du Département de la Licence Sciences et Technologies (DLST) et de l'UFR de Chimie-Biologie. Dotée d'installations redondantes garantissant le maintien des barrières sanitaires en cas de pannes, cette animalerie entend développer une spécialisation dans le domaine de la nutrition expérimentale sur Grenoble. En effet, elle se veut complémentaire des structures déjà en service sur Grenoble, tout en affichant une forte compétence dans l'étude de tout ce qui concerne la nutrition et ses modèles animaux, l'impact de contraintes métaboliques (régimes spéciaux, carences), environnementales (hypoxie, toxicologie) ou physiologiques (âge, exercice) sur ces modèles, permettant de mieux en comprendre les mécanismes intimes.

L'animalerie dispose d'une chaîne de calorimétrie indirecte pour rats et souris, ainsi que de plateformes de force pouvant évaluer l'activité locomotrice spontanée, complétée par un système de video-tracking développé sur place. Il est également possible d'étudier les effets de l'exercice grâce à la présence de tapis roulants dont 1 permet de réaliser des sessions sous différentes concentrations d'oxygène. L'étude de la fonction musculaire sera bientôt possible avec l'installation d'un système d'évaluation de la force musculaire in vivo ou in situ, selon les nécessités. Cet outil est développé en collaboration avec une startup grenobloise spécialisée en instrumentation médicale. La plateforme dispose de cages à métabolisme classiques et d'une enceinte permettant l'exposition chronique des animaux à un environnement hypoxique, reproduisant des baisses de disponibilité en oxygène rencontrées dans certaines pathologies chroniques comme la maladie respiratoire.

Une réflexion de site est en cours sur l'opportunité de créer une Unité Mixte de Service en technologie animale à laquelle pourrait être intégrée cette plateforme, de façon à rationaliser les demandes de moyens futurs et de coordonner le développement des activités utilisant l'animal.

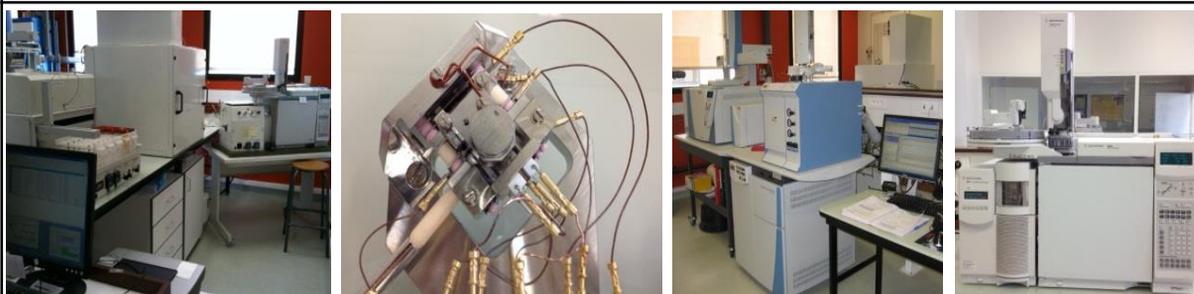




## Plateforme de spectrométrie de masse du Centre de Recherche en Nutrition Humaine Rhône-Alpes

V. Sauvinet, L. Gabert, C. Louche-Pelissier

Plateforme MS - CRNH Rhône-Alpes CBAPS-Bât 3D-Centre Hospitalier Lyon Sud 165 chemin  
du Grand Revoyet 69310 Pierre Benite ☎ 04 78 86 29 83 [www.crnh-rhone-alpes.fr](http://www.crnh-rhone-alpes.fr)



Le Centre de Recherche en Nutrition Humaine Rhône-Alpes travaille à l'amélioration de l'alimentation pour la santé et le bien-être de l'Homme. Il développe des programmes de recherche en nutrition dans le cadre des appels d'offres nationaux, européens et internationaux et collabore avec les industriels et les chercheurs de grands groupes mondiaux.

Le CRNH Rhône-Alpes possède trois entités mises à disposition des équipes : le Centre d'exploration clinique, la plateforme de spectrométrie de masse et l'administration.

La principale mission de la plateforme de spectrométrie de masse est de réaliser des mesures d'enrichissements isotopiques sur les échantillons prélevés au cours de protocoles cliniques chez l'homme utilisant des traceurs isotopiques stables ( $^{13}\text{C}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^{18}\text{O}$ ), ceci afin de suivre le devenir des nutriments ingérés. Les demandes vont de l'analyse en routine à la collaboration scientifique. Le service est ouvert aux équipes du CRNH Rhône-Alpes, mais également aux organismes extérieurs, publics ou privés.

La plateforme dispose de 4 ensembles analytiques : 2 spectromètres de masse organiques couplés à de la chromatographie en phase gazeuse et 2 spectromètres de masse isotopiques avec chacun différents couplages. Le fonctionnement de cette plateforme est géré par 2 ingénieurs et 1 technicienne. Les champs d'applications des analyses isotopiques réalisées au laboratoire concernent la biodisponibilité des aliments et les flux métaboliques, l'oxydation des substrats, la sensibilité à l'insuline, la dépense énergétique totale et la composition corporelle. Ces techniques s'appliquent également dans le cadre de l'expérimentation animale et la culture de cellules.





## Influence de l'environnement périnatal (nutrition, activité physique) sur la santé métabolique de la descendance

Charline Quiclet<sup>1</sup>, Farida Siti<sup>2</sup>, Hervé Dubouchaud<sup>1</sup>, Cécile Batandier<sup>1</sup>, Hervé Sanchez<sup>3</sup>  
Guillaume Vial<sup>4</sup>, Jennifer Rieusset<sup>4</sup>, Phanélie Berthon<sup>5</sup>, Eric Fontaine<sup>1</sup>, Karine Couturier<sup>1</sup>

1. Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée, Université Grenoble Alpes, INSERM U1055, Grenoble 2. Université de Jakarta, Jakarta, Indonésie 3. Institut de Recherche Biomédicale des Armées, Brétigny sur Orge 4. Laboratoire CarMeN, Lyon 5. Département STAPS, Université de Savoie, Chambéry

Il est désormais reconnu que l'environnement maternel lors de la vie fœtale a une grande influence sur le développement de nombreuses maladies à l'âge adulte. La pratique d'un exercice physique régulier pendant la gestation semble également avoir des répercussions sur le fœtus et le nouveau-né. Il existe malheureusement peu d'études sur les modifications physiologiques de la descendance en réponse à une activité physique régulière de la mère pendant la gestation, et les résultats sont contradictoires.

Le but de notre travail a donc été d'appréhender les éventuelles modifications métaboliques de la descendance à court terme (3 semaines, soit pendant la croissance) et à long terme (7 mois, soit à l'âge adulte) suite à la pratique d'une activité physique régulière de la mère lors de la gestation. Cette étude a été menée sur un modèle animal (le rat), modèle indispensable pour étudier les mécanismes moléculaires sous-jacents.

Nos premiers résultats nous ont permis de constater que l'entraînement physique durant la gestation avait un effet positif sur la fonction pancréatique et l'insulino-sensibilité de la descendance âgée de 3 semaines. A 7 mois, les effets obtenus sont différents, avec une détérioration de la tolérance au glucose et une moins bonne insulino-sensibilité dans le muscle chez les rats issus de mères entraînées. Il nous restait à déterminer si ces modifications étaient bénéfiques ou néfastes pour la santé du futur adulte surtout lorsque celui-ci était soumis à une nutrition déséquilibrée. La suite de notre travail a donc été d'étudier l'effet de l'exercice maternel avant et pendant la gestation sur la santé métabolique de la descendance exposée ou non à un régime riche en gras et en sucre (high-fat/high-sucrose). Nos premiers résultats ont montré que l'exercice maternel ne permettait pas de protéger complètement la descendance des effets délétères du régime HF/HS mais il limitait malgré tout la prise de poids et de masse grasse.





## Impacts métaboliques d'un mélange de polluants faiblement dosés chez la souris femelle dans un contexte d'obésité

Labaronne E, Naville D, Vega N, Pinteur C, Canet-Soulas E, Vidal H,  
Le Magueresse-Battistoni B

CarMeN Laboratory, INSERM U1060, Université de Lyon-1, INRA UMR1397, INSA Lyon

Plusieurs données épidémiologiques et expérimentales étayent l'hypothèse d'un rôle des polluants dans l'épidémie d'obésité et ses complications métaboliques. Au laboratoire, nous avons montré qu'une exposition chronique à une mixture de polluants classiquement retrouvés dans l'alimentation et faiblement dosés provoquait chez la souris femelle obèse adulte (12 semaines), une aggravation de l'intolérance au glucose possiblement liée à une altération hépatique de la signalisation œstrogénique.

Pour comprendre l'origine des défauts, nous avons étudié des souris de 7 semaines en surpoids mais non obèses et présentant des taux sériques d'œstrogènes immatures. Brièvement, les mères puis leur descendance après sevrage sont nourries avec le régime enrichi en gras et en saccharose (REGS) contenant le mélange de polluants (le bisphénol A, le phthalate DEHP, le polychlorobiphényle PCB153, la dioxine 2,3,7,8-TCDD) à des doses résultant en une exposition correspondant environ aux doses journalières tolérables définies chez l'homme. Parallèlement, un groupe de souris est nourri avec du REGS sans polluant.

Nous observons en absence de modifications du poids chez les souris exposées, une amélioration de la tolérance au glucose sans modification de la néoglucogenèse, un meilleur rapport masse maigre/masse grasse, une meilleure sensibilité à l'insuline dans le muscle squelettique par rapport aux souris non-exposées de même âge. De plus, l'expression génique de marqueurs de l'inflammation est diminuée dans le tissu adipeux sous-cutané des femelles de 7 semaines alors qu'elle est augmentée à 12 semaines en même temps qu'une aggravation de l'intolérance au glucose est observée.

En conclusion, ces résultats suggèrent que les polluants exercent un effet biphasique qui pourrait être lié au contexte hormonal et à l'activité œstrogéno-mimétique des polluants du mélange. Une autre hypothèse non exclusive serait liée à l'accumulation des polluants, et notamment des persistants (PCB153 et 2,3,7,8-TCDD), avec l'âge dans le tissu adipeux et à leur activité proinflammatoire comme observé à 12 semaines.





## Butyrate de sodium et $\beta$ Hydroxybutyrate améliorent la sensibilité à l'insuline des myotubes L6 insulino-résistants suite à une exposition au palmitate

S. Chriett, O. Zerzaihi, H. Vidal, L. Pirola

Laboratoire CarMeN; INSERM U1060; Université Lyon1, Faculté de Médecine de Lyon Sud; 69921 Oullins

L'administration d'inhibiteurs des histones déacétylases (HDACs), comme le butyrate – un acide gras à chaîne courte (SCFA – short chain fatty acid) produit par la flore intestinale – augmente la dépense énergétique et favorise la sensibilité à l'insuline dans le muscle en induisant PGC1 $\alpha$ , AMPK et l'augmentation de l'oxydation mitochondriale des acides gras. Une autre molécule analogue aux SCFA, le  $\beta$ -Hydroxybutyrate, qui est le principal corps cétonique produit pendant le jeûne ou l'exercice, semble réduire le stress oxydant, notamment en induisant FOXO3A. Nous avons cherché si ces améliorations métaboliques sont associées aux effets du butyrate et du  $\beta$ -Hydroxybutyrate sur la signalisation de l'insuline et sur de possibles modulations épigénétiques, par le biais d'une augmentation de l'acétylation des histones.

Des analyses de la voie de signalisation de l'insuline, transcriptionnelles et de ChIP ont été effectuées sur des myotubes rendus insulino-résistants par un traitement au palmitate, en présence ou non de butyrate ou  $\beta$ -Hydroxybutyrate, et ensuite stimulés à l'insuline de façon aiguë (20 min, 100 nM).

La résistance à l'insuline induite par une exposition prolongée au palmitate semble diminuée par le butyrate et le  $\beta$ -Hydroxybutyrate. Le butyrate améliore l'activation des voies PKB et MAPK de la signalisation de l'insuline et favorise le maintien de l'acétylation des histones au site d'initiation de la transcription d'IRS1. De façon plus spécifique, le Nabut induit la surexpression d'IRS1 – à la fois de son ARNm et de la protéine -, maintenue lors de l'insulino-résistance provoquée par le palmitate, laissant penser qu'IRS1 est une des cibles de l'effet insulino-sensibilisant du butyrate. Le  $\beta$ -Hydroxybutyrate, au contraire, ne présente pas d'effet inhibiteur des HDACs, n'entraînant pas de modifications de l'acétylation des histones, mais semble agir en diminuant le stress oxydant.

Nos observations indiquent que le butyrate- en tant qu'inhibiteur des HDACs – peut améliorer la sensibilité à l'insuline dans les myotubes L6, le  $\beta$ -Hydroxybutyrate agirait plus vraisemblablement en inhibant le stress oxydant.





## Les exosomes, de nouveaux partenaires dans les dialogues inter-organes au cours du développement de l'insulino-résistance associée aux régimes riches en graisses saturées

Hala Aswad<sup>1</sup>, Alexis Forterre<sup>1</sup>, Oscar P. B. Wiklander<sup>2</sup>, Guillaume Vial<sup>1</sup>,  
Emmanuelle Danty-Berger<sup>1</sup>, Audrey Jalabert<sup>1</sup>, Antonin Lamazière<sup>3</sup>,  
Emmanuelle Meugnier<sup>1</sup>, Sandra Pesenti<sup>1</sup>, Catherine Ott<sup>4</sup>, Karim Chikh<sup>1</sup>,  
Samir El-Andaloussi<sup>2,5</sup>, Hubert Vidal<sup>1</sup>, Etienne Lefai<sup>1</sup>, Jennifer Rieusset<sup>1</sup>, Sophie Rome<sup>1</sup>

**1. Laboratoire CarMen (Inserm 1060, INRA 1397, INSA), Université de Lyon, Faculté de Médecine Lyon-Sud, Oullins** **2. Department of Laboratory Medicine, Clinical Research Center, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Huddinge, Huddinge, Sweden**  
**3. Laboratory of Mass Spectrometry, Inserm ERL 1157, CNRS UMR 7203 LBM, Sorbonne Universités, UPMC University Paris 06, CHU Saint-Antoine, Paris** **4. Laboratoire Commun de Recherche HCL-bioMérieux Lyon-Sud, Oullins** **5. Department of Physiology, Anatomy and Genetics, University of Oxford, Oxford, UK**

Les exosomes sont des nanovésicules de 50-100 nm provenant du compartiment endosomal profond. Secrétés dans le milieu extra-cellulaire, ils participent aux dialogues moléculaires inter-organes. Ces vésicules ont des propriétés «virus-like » et sont capables de transférer des microARNs, des ARNm, des protéines et des lipides et de réguler à distance d'autres types cellulaires. Ils participent ainsi aux réponses immunitaires, au développement de certains cancers, et à la différenciation des tissus. Nous pensons que le muscle pourrait utiliser ce mode de communication, en plus la sécrétion de cytokines, et interagir avec les organes insulino-sensibles au cours du développement de l'insulino-résistance associée à l'obésité.

Des souris C57/Black6 ont été nourries avec un régime standard enrichi en 20% d'huile de palme (souris HPD vs SD). Après sacrifice, les quadriceps ont été prélevés, incubés dans du milieu DMEM sans sérum. Les exosomes de ces milieux conditionnés sont collectés par ultracentrifugation (EXO-HPD vs EXO-SD). Après 16 semaines, les souris HPD sont intolérantes au glucose, insulino-résistantes présentent une hypertrophie des îlots pancréatiques et une hyperinsulinémie. La PKB phosphorylée en réponse à l'insuline dans le muscle est altérée, et la sécrétion d'exosomes augmentée. In vitro, nous montrons que les exosomes de quadriceps peuvent transférer leur contenu protéique et en miRNAs dans les cellules b-pancréatiques (sans modification de sécrétion d'insuline), les adipocytes et les cellules musculaires (myoblastes et myotubes), induisant une modification de leur transcriptome associée à une augmentation de la prolifération. Au niveau du muscle, les exosomes ont une action paracrine et transfèrent des lipides au sein du tissu musculaire affectant son homéostasie. En parallèle, nous montrons que les EXO-HPD sont capables d'induire la prolifération des îlots en transférant leur miRNAs, suggérant qu'au cours de l'installation de l'insulino-résistance, les EXO-HPD pourraient participer à l'hypertrophie des îlots mise en place pour augmenter la sécrétion d'insuline et compenser l'hyperglycémie.





## **Impact de l'effet modérateur de la distance sur les disparités d'éducation du quartier dans la pratique du transport actif vers le lieu de travail/étude (une étude ACTI-Cités)**

**Camille Perchoux**, Julie-Anne Nazare, Tarik Benmarhnia, Paul Salze, Thierry Feuillet, Serge Hercberg, Frank Hess, Mehdi Menai, Christiane Weber, Hélène Charreire, Christophe Eaux, Jean-Michel Oppert, Chantal Simon

**Equipe 2/ CRNH CARMEN (Inserm 1060, INRA 1397, Univ. Lyon 1), 165 Chemin du Grand Revoyet, 69310 PIERRE-BENITE**

**Introduction:** La promotion de la pratique de l'activité physique, notamment par le transport actif, est un enjeu prioritaire de santé publique. Une meilleure compréhension des déterminants sociaux sur la pratique du transport actif, tant à l'échelle individuelle qu'à l'échelle du quartier, est nécessaire pour informer les interventions en promotion de la santé. Cette étude a deux objectifs : i) évaluer l'effet du niveau d'éducation du quartier de résidence sur le transport actif vers le lieu de travail/étude ; ii) évaluer dans quelle mesure la distance de trajet vient modérer la relation entre le niveau d'éducation du quartier et le transport actif.

**Méthodes :** Cette étude s'appuie sur un sous-échantillon de l'étude Nutrinet-Santé. Des modèles de régressions multi-variés ont été utilisés pour évaluer les risques relatifs et absolus des associations entre le niveau d'éducation du quartier et le transport actif. L'effet modérateur de la distance sur l'association entre le niveau d'éducation du quartier et la pratique du transport actif a été évalué à l'aide de tests d'homogénéité.

**Résultats:** Le niveau d'éducation du quartier est positivement associé à la pratique du transport actif. L'effet du niveau d'éducation du quartier sur la pratique du transport actif varie selon la distance au lieu de travail/étude : on observe une association positive plus forte entre le niveau d'éducation du quartier et le transport actif pour des trajets impliquant des distances longues.

**Conclusion:** Nos résultats montrent un effet modérateur de la distance sur la relation entre le niveau d'éducation du quartier de résidence et le transport actif vers le lieu de travail/étude. Dans une perspective de réduction des disparités d'éducation sur le transport actif, cette étude indique que des interventions en promotion de la santé seraient plus efficaces en ciblant des quartiers de résidence faiblement éduqués et éloignés de sources d'emplois potentielles.





## **Une consommation chronique élevée en sucre accélère la sarcopénie et perturbe la sensibilité à l'insuline et la stimulation post-prandiale de la synthèse protéique musculaire chez le rat âgé**

**Eva Gatineau, Isabelle Auzeloux, Sergio Polakof, Dominique Dardevet, Laurent Mosoni.**

**Unité de Nutrition Humaine, UMR 1019, Saint-Genès Champanelle**

Le vieillissement est associé à une perte de masse et de fonction musculaire appelée sarcopénie. Elle est en partie due à une altération de l'anabolisme protéique musculaire postprandial chez le sujet âgé, et notamment à une moindre stimulation de la synthèse protéique musculaire par le repas. Cette résistance anabolique est aggravée par la présence d'une inflammation à bas bruit. Elle pourrait également être liée à une diminution de la sensibilité à l'insuline, hormone capable de stimuler la synthèse protéique en augmentant l'afflux sanguin musculaire et en potentialisant l'effet anabolique des acides aminés. Or, il a été montré qu'un régime riche en fructose était capable d'induire une dyslipidémie, une augmentation de la tension artérielle, mais aussi une résistance à l'insuline et une augmentation du stress oxydant et de l'inflammation. Sachant que la consommation de fructose a fortement augmenté depuis 1970, nous avons cherché à savoir si les troubles métaboliques induits par le fructose pouvaient accélérer la perte de masse musculaire au cours du vieillissement.

Des rats âgés de 16 mois ont été nourris durant 5 mois avec un régime contrôle (C) (60% d'amidon de blé) ou riche en fructose (F) (l'amidon est remplacé par du saccharose). L'évolution de leur masse maigre (EchoMRI) et le poids des muscles en fin d'expérimentation ont été contrôlés. La synthèse protéique musculaire a été mesurée in vivo à l'aide d'un acide aminé marqué au <sup>13</sup>C. Le statut inflammatoire ( $\alpha$ 2-macroglobuline et fibrinogène) a également été évalué, ainsi que la sensibilité à l'insuline, grâce à un test OGTT. Une diminution de 59% de la sensibilité à l'insuline a été observée chez les rats F par rapport aux rats C ( $P < 0,01$ ). Les niveaux d'inflammation sont restés faibles chez les rats C comme chez les rats F, avec une inflammation légèrement plus élevée chez les rats F. Ces rats perdent également plus de masse maigre que les rats C (-9,3% vs -5,8% respectivement) ( $P = 0,03$ ) et terminent l'expérience avec des muscles significativement plus petits. La stimulation postprandiale de la synthèse protéique musculaire a été réduite chez les rats F par rapport aux rats C.

Le régime riche en fructose a donc accéléré la perte de masse musculaire au cours du vieillissement en altérant la stimulation de la synthèse protéique postprandiale. Cet effet semble plutôt dû à une diminution de la sensibilité à l'insuline qu'à une augmentation de l'inflammation





## Identification des enzymes E2 interagissant avec l'ubiquitin ligase MuRF1 au cours d'une atrophie musculaire

Polge Cécile<sup>1,2</sup>, Deval Christiane<sup>1,2</sup>, Claustre Agnès<sup>1,2</sup>, Combaret Lydie<sup>1,2</sup>, Béchet Daniel<sup>1,2</sup>, Attaix Didier<sup>1,2</sup>, **Taillandier Daniel<sup>1,2</sup>**

**1. INRA, Unité de Nutrition Humaine (UNH, UMR 1019), CRNH Auvergne, F-63000 Clermont-Ferrand, 2. Clermont Université, Université d'Auvergne, F-63000 Clermont-Ferrand**

Le système Ubiquitine Protéasome (UPS) est le principal acteur du contrôle de la masse musculaire au cours d'une situation catabolique. Les protéines à dégrader sont marquées par une chaîne d'ubiquitine impliquant une cascade enzymatique E1, E2, E3. Les combinaisons entre enzymes E2 ( $\geq 35$ ) et E3 ( $\geq 600$ ) permettent de virtuellement cibler n'importe quelle protéine de l'organisme. Les E3 reconnaissent les protéines à dégrader mais ce sont les E2 qui portent généralement l'activité catalytique<sup>1</sup>. L'enzyme E3 MuRF1 est spécifique du muscle squelettique et cible les protéines myofibrillaires majeures (actine, myosines, etc.) mais ce sont les couples E2-MuRF1 qui définissent le devenir des substrats. Les couples E2-MuRF1 représentent donc une cible potentielle pour l'élaboration de stratégies visant à réduire la perte de muscle squelettique, mais les enzymes E2 interagissant avec MuRF1 sont totalement inconnues. Notre objectif principal est donc d'identifier les E2 responsables de l'atrophie musculaire au cours de différentes situations cataboliques.

Nos travaux se sont focalisés sur 13 enzymes E2 abondantes dans le muscle squelettique et nous avons identifié 6 enzymes E2s (UBE2A, B, D1, D2, G1 et J1) dont les niveaux d'expression sont augmentés dans des myotubes en culture traités avec un agent catabolique, la dexaméthasone (Dex, 1  $\mu$ M). Nous avons ensuite utilisé des approches de pulldown, de cribles double et triple hybride et de résonance plasmonique de surface (SPR) et nous avons démontré que les interactions E2-MuRF1 sont transitoires, labiles et que la présence d'un substrat est nécessaire pour une interaction optimale. De façon intéressante, nous avons démontré que UBE2D2 n'est pas un partenaire de MuRF1 bien que cette enzyme soit couramment utilisée pour des tests in vitro d'ubiquitination, ce qui implique que nous avons identifié les premiers couples E2-E3 potentiellement impliqués dans le ciblage des protéines contractiles du muscle squelettique. La suite de nos travaux permettra d'identifier les protéines contractiles dégradées par ces couples E2- MuRF1 et, à terme, d'envisager de nouvelles stratégies permettant de limiter la perte de muscle squelettique au cours d'une situation catabolique.





## La fisétine protège le tissu osseux en ciblant les voies de signalisation NF-kB et MKP-1 dans les ostéoclastes et l'activité transcriptionnelle de Runx2 dans les ostéoblastes

Laurent Léotoing<sup>1,2</sup>, Fabien Wauquier<sup>1,2</sup>, Marie-Jeanne Davicco<sup>1,2</sup>, Patrice Lebecque<sup>1,2</sup>, Jérôme Guicheux<sup>3,4</sup>, Elisabeth Miot-Noirault<sup>1,5</sup>, Yohann Wittrant<sup>1,2</sup>, Véronique Coxam<sup>1,2</sup>

1. Clermont Université, Université d'Auvergne, UMR 1019, Unité de Nutrition Humaine, CRNH Auvergne, BP 10448, F-63000 Clermont-Ferrand 2. INRA, UMR 1019, Unité de Nutrition Humaine, CRNH-Auvergne, BP 10448, F-63000 Clermont-Ferrand 3. CHU Clermont-Ferrand, Centre Jean Perrin, Unité de Nutrition, CLARA, F-63000 Clermont-Ferrand

L'ostéoporose est une pathologie osseuse induisant une augmentation des risques de fractures et altérant la qualité de vie des patients. Les traitements actuels peuvent présenter des effets secondaires délétères. C'est pourquoi la recherche d'alternatives, notamment préventives est importante.

Dans cette étude, nous avons analysé la capacité d'un polyphénol, la fisétine, à préserver la santé osseuse et les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués. In vivo, nous avons démontré que la consommation de fisétine prévient la perte osseuse induite par privation estrogénique ou inflammation chez la souris. En effet, la consommation de fisétine se traduit par une modulation positive de la densité minérale osseuse, de la microarchitecture osseuse et des taux de marqueurs osseux sériques. De façon intéressante, la fisétine module aussi bien les cellules ostéomatrix et sur les cellules ostéorésorbantes. Nous avons démontré qu'elle réprime la différenciation et l'activité des ostéoclastes induites par RANKL : inhibition de la formation de cellules géantes multinucléées, de leur activité TRAP et de l'expression de gènes de différenciation (CTR, TRAP, MMP9, Cathepsine K). Les voies de signalisation réprimées sont les voies NF- $\kappa$ B, p38 MAPK, JNK ainsi que l'expression génique et protéique des facteurs de transcription clés c-Fos et NFATc1. Le mécanisme d'action de la fisétine passe par un blocage de la dégradation constitutive de MKP-1, une phosphatase inhibitrice de p38 and JNK et l'invalidation de MKP-1 par shRNA prévient l'action inhibitrice de la fisétine. Inversement, dans des préostéoblastes primaires en culture, la fisétine stimule la formation de nodules de minéralisation, leur activité phosphatase alcaline et l'expression de marqueurs de différenciation. Alors que le niveau d'expression du facteur de transcription Runx2 n'est pas modulé par la fisétine, son activité transcriptionnelle est augmentée. En effet, elle stimule l'activité luciférase de gène rapporteurs dont le promoteur porte des éléments de réponse à Runx2 et induit l'expression de gènes cibles tels que l'ostéocalcine ou le collagène de type I. Ces résultats suggèrent que la fisétine pourrait constituer un candidat intéressant dans le cadre d'une stratégie de prévention nutritionnelle de l'ostéoporose.





## Caractérisation des métabolites oxygénés dérivés des acides arachidonique et docosahexaénoïque dans le cerveau de rats

C. Jouvène, A. Géloën, B. Fourmaux, M. Lagarde, M. Létisse, M. Guichardant

Laboratoire CarMeN, Université de Lyon, Inserm UMR 1060, Inra UMR 1397, INSA-Lyon, IMBL, 11 avenue Jean Capelle, Villeurbanne

Les deux principaux acides gras polyinsaturés (AGPI) du cerveau sont les acides arachidonique (ArA) et docosahexaénoïque (DHA), ce dernier étant majoritaire. Ces AGPI peuvent être oxygénés pour former des puissants médiateurs lipidiques ; l'ArA est à la fois un substrat des cyclooxygénases et des lipoxygénases (LOX), tandis que le DHA est uniquement substrat des lipoxygénases. Cependant, relativement peu de données sont disponibles sur la production de ces médiateurs lipidiques dans le cerveau mis à part une revue récente [Bazinet R. P. and Layé S., Nature Rev Neurosci 15(12):771-85].

Notre étude porte sur la mise en évidence dans des homogénats de cerveaux de rats des produits oxygénés stables, libres ou estérifiés dans les phospholipides, dérivés de l'ArA et du DHA. Des cerveaux de rats adultes exsanguinés ou non sont homogénéisés dans de l'azote liquide puis incubés avec ou sans addition de 20  $\mu$ M de DHA exogène pendant 30 minutes à 37°C. Après acidification à pH 3 avec de l'acide acétique, les dérivés oxygénés des AGPI des homogénats sont extraits par extraction liquide/liquide ( $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ , 2:1, v/v). Les métabolites oxygénés libres sont alors isolés par extraction en phase solide sur cartouches (OASIS MAX, Waters). Après hydrolyse alcaline ( $\text{KOH}/\text{MeOH}$  5 %), les dérivés oxygénés estérifiés dans les phospholipides sont récupérés. Les AGPI oxygénés, libres et estérifiés, sont analysés par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). Plusieurs métabolites oxygénés issus de l'ArA et du DHA sont présents dans le cerveau, soit sous forme libre soit estérifiés dans les phospholipides. L'addition de DHA augmente la quantité de ces métabolites oxygénés dans les cerveaux de rats exsanguinés et non exsanguinés, sans compétition avec le métabolisme de l'ArA. L'exsanguination diminue la quantité des métabolites formés via la 12-LOX et la 15-LOX, deux enzymes principalement présentes dans les cellules sanguines. D'autres métabolites, tel que la protectine DX (PDX), sont essentiellement synthétisés par le cerveau. En effet, leur quantité ne diminue pas avec l'exsanguination. La protectine D1 qui est connue pour ses effets anti-inflammatoires est présente à l'état de trace alors que son isomère la protectine DX est détectable.

Ces résultats préliminaires méritent davantage de recherche dans des conditions différentes afin d'étudier plus en détail le métabolisme de ces deux AGPI. Ils fournissent déjà des preuves pour une contribution importante de l'axe sang-cerveau dans la génération de médiateurs lipidiques issus de l'ArA et du DHA.





## Intérêt de l'activité physique spontanée en situation d'obésité sur la cancérogenèse mammaire : approche expérimentale chez la souris C57/bl6

**Sinda Mahboui**, Stéphanie Rougé, Marie-Chantal Farges, Christophe Montaurier, Marie-Paule Vasson, Adrien Rossary

**1 Clermont Université, Université d'Auvergne, UMR 1019, Unité de Nutrition Humaine, CRNHAuvergne, BP 10448, F-63000 Clermont-Ferrand 2 INRA, UMR 1019, Unité de Nutrition Humaine, CRNH-Auvergne, BP 10448, F-63000 Clermont-Ferrand 3 CHU Clermont-Ferrand, Centre Jean Perrin, Unité de Nutrition, CLARA, F-63000 Clermont-Ferrand**

**Objet:** L'obésité est reconnue comme étant un facteur de risque du cancer du sein après la ménopause. Il est établi que les sécrétions adipokiniques modulent la capacité de prolifération des cellules épithéliales mammaires en culture. Par ailleurs, l'activité physique est un élément régulateur des sécrétions adipokiniques. Le but de cette étude est de caractériser in vivo l'impact de l'activité physique, décrite comme un élément protecteur, sur la sécrétion de leptine et le métabolisme énergétique de l'animal, lors de la croissance tumorale en situation d'obésité.

**Méthode:** Des souris femelles C57/bl6 âgées (28 semaines) ovariectomisées et placées ou non en environnement enrichi, pour favoriser l'activité physique et les interactions sociales (n = 10), sont nourries pendant 12 semaines avec un régime hyper-lipidique (HL : 4,3 kcal/g, lipides 45% des AET). Après 8 semaines, les cellules tumorales mammaires syngéniques (lignée EO 771) sont implantées dans la quatrième paire de glande mammaire par la technique «fat pad». La prise alimentaire, la prise de poids, l'activité physique, la composition corporelle des animaux et la croissance tumorale sont mesurées tout au long de l'expérimentation. Enfin, un bilan métabolique et hormonal est réalisé sur le plasma au bout de 12 semaines après le sacrifice des animaux.

**Résultats :** La prise énergétique journalière est de  $12,8 \pm 0,4$  calories par jour et s'accompagne d'une prise de masse grasse significative ( $p < 0,05$ ) au bout de 8 semaines ( $10,2 \pm 3,7$  vs  $2,7 \pm 0,3$  g), qui est limitée par l'activité physique ( $8,4 \pm 2,9$  g). Après implantation des cellules tumorales, l'environnement enrichi permet de limiter la perte d'activité physique des animaux qui est significativement plus élevée que dans l'environnement standard ( $p < 0,05$ ). Par ailleurs, la croissance tumorale est limitée en environnement enrichi conduisant à un volume tumoral de  $663 \pm 192$  mm<sup>3</sup> vs  $1222 \pm 482$  mm<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ) à 18 jours. Au sacrifice, les animaux hébergés en environnement enrichi montrent une moindre augmentation de la leptinémie, une normalisation de la glycémie, ainsi qu'une diminution de l'insulino-résistance objectivée par les concentrations d'insuline et de résistine ( $p < 0,05$ ). Enfin, il est noté une diminution de la concentration circulante en interleukine 6 ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion:** Un régime hyper-lipidique associé à l'ovariectomie favorise l'augmentation de masse grasse et la croissance tumorale. Dans ce contexte, l'augmentation d'activité physique due à l'environnement enrichi limite à la fois la prise de masse grasse et la croissance tumorale. Ces modifications s'accompagnent d'une diminution de l'inflammation à bas bruit associée à l'obésité. Ces données confirment le rôle bénéfique de l'activité physique.





## Identification des mécanismes moléculaires impliqués dans la résistance des cellules à une carence en acides aminés

**Mesclon Florent**, Lambert-Langlais Sarah, Carraro Valérie, Parry Laurent, Chaveroux Cédric, Jousse Céline, Maurin Anne-Catherine, Bruhat Alain, Fafournoux Pierre, Averous Julien

**Equipe Gènes et Nutriments, Unité de Nutrition Humaine (UMR 1019), Centre INRA de Clermont-Ferrand-Theix, 63122 Saint-Genès Champanelle**

Les cellules tumorales situées au coeur de tumeur sont soumises à une forte carence en nutriments et seules les cellules développant des mécanismes de résistance à ces carences vont pouvoir survivre. Les acides aminés (AA) sont particulièrement limitants du fait que certains AA ne peuvent pas être synthétisés de novo par la cellule. Dans un premier temps, face à un déficit en AA, la cellule va pouvoir s'adapter via la modulation de deux voies de signalisation: mTORC1 et GCN2/eIF2 $\alpha$ /ATF4. Néanmoins cette adaptation ne peut être que transitoire, si le déficit perdure une sélection génétique des cellules acquérant des mécanismes de résistance peut s'opérer.

Afin d'identifier ces mécanismes de résistance de cellules à un déficit prolongé en AA, nous avons développé un outil cellulaire par génétique fonctionnelle. Des fibroblastes embryonnaires de souris ont été soumis à une pression de sélection en les cultivant dans un milieu fortement carencé en AA pendant plusieurs mois ce qui a amené à la génération de clones capables de survivre dans ce milieu. Contrairement aux cellules parentales, les clones ont la capacité de proliférer en milieu carencé en AA et de résister à la mort cellulaire induite par ce milieu.

L'étude des voies de signalisation régulées par les AA a mis en évidence que malgré la phosphorylation d'eIF2 $\alpha$ , le niveau d'expression d'ATF4 dans les clones est significativement plus faible que celui des cellules parentales. Cette sous-expression se traduit par un défaut d'expression des gènes cibles d'ATF4 dans les clones. L'étude de 2 lignées tumorales a mis en évidence une altération de la voie GCN2/eIF2 $\alpha$ /ATF4 dans la lignée présentant la plus forte capacité de résistante à la carence en AA. Il n'existe pas de consensus dans la littérature quant au rôle de la voie GCN2/eIF2 $\alpha$ /ATF4 en faveur de la survie ou la mort des cellules. Si la phosphorylation d'eIF2 $\alpha$  ne semble pas délétère pour la survie, nos données suggèrent que l'expression d'ATF4 serait défavorable à la survie. D'autres expériences sont en cours afin de mieux caractériser le rôle de cette voie dans la survie des clones.





## Effet de concentrations physiologiquement pertinentes d'anthocyanes et de leurs métabolites issus du microbiote intestinal sur l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales

Iréna Krga<sup>1,2</sup>, L.-E. Monfoulet<sup>1</sup>, S. Mercier<sup>1</sup>, C. Morand<sup>1</sup>, M. Glibetic<sup>2</sup>, A. Konic-Ristic<sup>2</sup>, D. Milenkovic<sup>1</sup>

1- INRA, UMR 1019, Unité de Nutrition Humaine, France.

2 - Centre of Research Excellence in Nutrition and Metabolism, Institute for Medical Research, University of Belgrade, Serbia

Des études épidémiologiques suggèrent un rôle protecteur des anthocyanes alimentaires, micronutriments présents principalement dans les baies, contre les maladies cardiovasculaires. Les études cliniques et pré-cliniques ont montré des effets sur l'amélioration de la fonction endothéliale, la modulation de l'inflammation ou la diminution du développement de l'athérosclérose. Cependant, les mécanismes cellulaires et moléculaires sous-jacents restent encore inconnus. Le but de la présente étude était d'étudier l'effet des anthocyanes et de leurs métabolites, identifiés dans le plasma, sur l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales.

Dans cet objectif, des cellules endothéliales issues de veines ombilicales humaines (HUVEC) ont été exposées à des métabolites intestinaux et hépatiques d'anthocyanes (cyanidine-3-O-glucoside, cyanidine-3-O-galactoside, cyanidine-3-O-arabinoside, delphinidine-3-O-glucoside, péonidine-3-O-glucoside, 4-hydroxybenzaldéhyde) pendant 3 heures et/ou à des métabolites issus du microbiote intestinal (protocatéchique, férulique, acide hippurique et vanillique) pendant 18 heures, à des concentrations physiologiquement pertinentes (0,1  $\mu\text{M}$ , 0,2  $\mu\text{M}$ , 0,5  $\mu\text{M}$ , 1  $\mu\text{M}$  et 2  $\mu\text{M}$ ). Par la suite, les HUVECs ont été stimulées avec du TNF-alpha (1 ng / ml) pendant 4 heures, suivi de 15 minutes d'incubation avec des monocytes. L'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales a été déterminée par cytométrie en flux.

Cette étude a montré que l'exposition des cellules endothéliales à 0.1 $\mu\text{M}$  de cyanidine-3-O-galactoside, cyanidine-3-O-arabinoside, la delphinidine-3-O-glucoside et péonidine-3-O-glucoside réduit significativement l'adhésion des monocytes (-27% en moyenne). L'exposition pendant 3 heures des HUVECs à un mélange de ces composés a entraîné une diminution de l'adhésion de 28,3%. De même, l'acide férulique (1 ou 2  $\mu\text{M}$ ), l'acide hippurique (2 $\mu\text{M}$ ) et l'acide protocatéchique ont diminué l'adhésion monocyttaire respectivement de 28,5%, 18,1% et 36,5%

En conclusion, cette étude a démontré l'activité biologique des anthocyanines identifiées dans le plasma et de leurs métabolites intestinaux à moduler l'adhésion de monocytes aux cellules endothéliales à des concentrations physiologiquement pertinentes. Par la suite l'utilisation d'approches nutriginomique permettra de déchiffrer les mécanismes moléculaires sous-jacents de cet effet vasoprotecteur.



● ● ● ● ● ● ● ● ●

## Rôle du secretome adipocytaire dans la résistance au traitement par hormonothérapie et sur les cellules souches cancéreuses : cas du cancer mammaire en situation d'obésité

Laetitia Delort<sup>1</sup>, Lauriane Bougaret<sup>1</sup>, Ali Mojallal<sup>2</sup>, Odile Damour<sup>3</sup>, Céline Auxenfans<sup>3</sup>, Marie-Paule Vasson<sup>1,4</sup>, Florence Caldefie-Chezet<sup>1</sup>

**1. UMR1019 – INRA-UdA, UNH, Equipe ECREIN, Clermont Ferrand, France; 2 .Service de chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, Hôpital Edouard-Herriot, Lyon, France; 3. Banque de tissus et de cellules, Hôpital Edouard-Herriot, Lyon, France; 4.Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (CLARA), Lyon.**

L'obésité est désormais reconnue comme un facteur de risque de développement de cancer du sein chez les femmes ménopausées, mais elle est également responsable d'une augmentation du risque métastatique, de récives et du taux de mortalité. Nos travaux consistent à déterminer l'impact des sécrétions adipocytaires dans l'augmentation du risque de mortalité observée en situation d'obésité en nous focalisant sur le processus de résistance au traitement d'hormonothérapie par Tamoxifène (Tx) ainsi que sur le comportement des cellules souches cancéreuses (CSC) mammaires, dont le rôle dans la résistance aux traitements est désormais soulevé.

Pour cela, i/ la prolifération des cellules cancéreuses mammaires (MCF-7) en présence de Tx et de milieux conditionnés provenant de la culture d'adipocytes matures (AM) issus de la différenciation in vitro de cellules souches adipocytaires prélevées sur des femmes normopondérées (AM20) ou obèses (AM30) a été évaluée. ii/ Un modèle original de culture 3D entre « MCF-7-fibroblastes-AM20 ou AM30 » a été mis au point en présence ou non de Tx. La mesure de l'expression de 42 gènes (impliqués dans l'angiogenèse, les voies cytokiniques et hormonales, la prolifération cellulaire) a été réalisée. iii/ Après avoir caractérisé et isolé les cellules souches cancéreuses (CSC), l'impact de traitements anti-cancéreux d'hormonothérapie ou de chimiothérapie et de deux adipokines a été évalué sur la prolifération des CSC mammaires MCF-7.

Le secrétome pourrait intervenir dans la réponse à la thérapie puisqu'une diminution de l'efficacité du Tx est retrouvée en présence des milieux conditionnés d'AM30 dans nos différents modèles. Des profils d'expression des MCF7 différents ont pu être définis en fonction de leur exposition au Tx et/ou aux AM30. Concernant l'étude des CSC, les cellules isolées voient leur prolifération augmenter en présence des traitements anti-cancéreux mais également en présence de leptine et d'IL-6.

Ainsi, le secrétome adipocytaire pourrait être directement impliqué dans l'augmentation de mortalité décrite en situation de surpoids et de cancer du sein en diminuant l'efficacité des traitements anticancéreux d'hormonothérapie tels que le tamoxifène. De plus, nos premiers travaux suggèrent que ces sécrétions pourraient aussi jouer un rôle dans le comportement des CSC, ce qui ouvre des perspectives préventives et/ou thérapeutiques intéressantes en termes de prise en charge des patientes en surcharge pondérale.





## Approche protéomique pour la prédiction du syndrome métabolique : étude castémoins nichée au sein de la cohorte Haguenau

Julien Bertrand<sup>1</sup>, Mélanie Pétéra<sup>2</sup>, Anthony Fernandes<sup>2</sup>, Joane Matta<sup>3</sup>, Claire Lévy-Marchal<sup>4</sup>, Sébastien Czernichow<sup>5,6</sup>, Estelle Pujos-Guillot<sup>1,2</sup>, Blandine Comte<sup>1</sup>

1. UMR1019, UNH Mapping, 2. UMR1019, UNH Plateforme d'Exploration du Métabolisme, INRA, Clermont- Ferrand, 3. UMS011, INSERM, Villejuif, 4. Institut de Santé Publique, INSERM, Paris, 5. Département de Nutrition, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne, 6. UMS011 Cohortes en population, INSERM/Université Versailles St-Quentin, Villejuif

Grâce à une vision intégrée des phénomènes post-génomiques, les approches omiques devraient permettre de mieux comprendre l'ensemble des processus biologiques complexes ayant lieu au cours du développement des maladies métaboliques chroniques telles que le syndrome métabolique (SMet). Cet ensemble de désordres cardiovasculaires et métaboliques précède et prédit le diabète de type 2 (T2D) et la nutrition foetale est maintenant reconnue comme un facteur de risque important pour son développement et le T2D à l'âge adulte. Dans cette étude, notre objectif était d'identifier des biomarqueurs précoces et/ou prédictifs du SMet, associés ou non à l'empreinte foetale par une approche protéomique ciblée.

Cette étude cas-témoins nichée au sein de la cohorte Haguenau utilise les données anthropométriques et sociales d'individus nés à la maternité d'Haguenau et identifiés avec ou non un petit poids de naissance ajusté pour l'âge gestationnel (petit poids=SGA, poids normal=AGA). Nous avons donc sélectionné des sujets SGA, sains à 20 ans (T1, n=46), ayant développé (SMet30, n=23) ou non (nonSMet30, n=23) un SMet à 30 ans (T2). Une analyse protéomique ciblée a été réalisée sur les échantillons biologiques prélevés à T1 en utilisant des biopuces ciblant des cytokines, chemokines, adipokines, facteurs de croissance, facteurs angiogéniques, protéases, récepteurs solubles, ou encore des molécules d'adhésion. Cette technique détecte simultanément 1000 protéines à partir d'une faible quantité de sérum. Les résultats ont été analysés par des méthodes statistiques uni- et multivariées (ANOVA, ACP et PLS-DA) pour mettre en évidence des modulations de protéines et identifier des biomarqueurs prédictifs de l'apparition du SMet à T2. Une étape de validation a été effectuée (n=11) pour tester la robustesse du modèle prédictif obtenu.

Les résultats ont montré 60 protéines modulées de façon significative entre cas et témoins à T1, soit plus de 7 ans avant l'apparition du SMet. Parmi celles-ci, 31 protéines ont un ratio de variation supérieur à 1,5 (n=23) ou inférieur à 0,65 (n=8). Elles sont en majorité impliquées dans la régulation de l'angiogenèse (n=7), de l'inflammation (n=5) ou encore du métabolisme (n=3). D'autres participent à la prolifération cellulaire ou sont impliquées dans le développement foetal (n=5). Une approche réseau utilisant Ingenuity a permis d'explorer en détail leurs liens et corrélations. L'analyse statistique par PLS-DA a permis de sélectionner les protéines candidats biomarqueurs ayant les plus fortes capacités discriminantes. L'intégration d'autres types de données (socio-économiques, cliniques, métabolomiques) par *Random Forest* sera réalisée pour enrichir les modèles prédictifs.

Ce projet contribuera à renforcer nos connaissances sur le SMet et l'empreinte foetale; il va permettre l'identification précoce des sujets à risque afin d'améliorer leur prise en charge et de proposer une stratégie préventive efficace.





## Mécanismes induisant l'inflammation du tissu adipeux et l'insulino-résistance au cours de l'obésité

Marwa Chehimi, Luciano Pirola, Hubert Vidal, Assia EL JAAFARI

Laboratoire CARMEN- U1060 INSERM, faculté de Médecine Lyon Sud, BP 12, F-69921 Oullins

L'obésité est corrélée à une inflammation chronique du tissu adipeux (TA) avec pour conséquence, l'installation de désordres métaboliques comme le diabète de type 2. Le TA des sujets obèses est infiltré par une variété de cellules mononucléées (CMN) du sang périphérique. Parmi ces CMN, les lymphocytes (LT) Th17, caractérisés par la sécrétion d'interleukine-17 A/F (IL-17A/F) et connus pour propager l'inflammation, ont été impliqués. Pour comprendre les mécanismes déclencheurs de l'activation des Th17 dans le TA des sujets obèses, nous avons mimé l'infiltration du TA par les cellules immunitaires dans un modèle de co-culture entre cellules souches adipocytaires (CSA) et CMN. En effet, comme les CSA sont connues pour exercer une fonction immuno-modulatrice sur les LT, nous avons postulé que cette fonction serait perdue dans le TA du sujet obèse.

Nous avons mis en évidence que les CSA de sujets obèses, mais pas de sujets minces, sont impliquées dans l'induction d'un environnement inflammatoire, de par leur capacité à promouvoir la sécrétion d'IL-17A par deux populations de Th17, simple sécrétrices (IL-17A) et double sécrétrices (IL-17A/IFN $\gamma$ ). De plus, cette sécrétion était associée à une augmentation de la sécrétion d'IL-1b par les monocytes et d'IL-6 par les CSA. Cet environnement inflammatoire a initié une insulino-résistance des adipocytes ainsi qu'une inhibition de l'adipogenèse. Nos résultats suggèrent que les Th17 IL-17A/IFN $\gamma$  sont à l'origine de l'inhibition de l'adipogenèse et de l'insulino-résistance dans l'obésité, puisque l'IL-17A à elle seule n'a induit qu'une faible inhibition alors que l'association des 2 cytokines (IL-17A et IFN $\gamma$ ) a été fortement inhibitrice.

Pour conclure, nous avons développé un modèle de co-culture permettant de démontrer le rôle des CSA provenant du TA de sujets obèses, dans l'initiation d'une inflammation via la promotion des Th17 (Diabetes, 2015). En retour, nos résultats suggèrent que les Th17 IL-17A/IFN $\gamma$  induisent l'insulino-résistance des adipocytes obèses et inhibent l'adipogenèse.





## Les effets bénéfiques de l'administration de la souche *Lactobacillus plantarum* WJL sur le développement de l'obésité et le statut métabolique chez la souris obèse

Kassem Makki<sup>1</sup>, Jennifer Rieusset<sup>1</sup>, Marie-Agnès Chauvin<sup>1</sup>, Nadia Bendridi<sup>1</sup>, Martin Schwarzer<sup>2</sup>, François Leulier<sup>2</sup> et Hubert Vidal<sup>1</sup>

1. Unité Inserm UMR-1060, Laboratoire CarMeN, Hôpital Lyon-Sud, 69310 Pierre-Bénite
2. CNRS UMR 5242, Institut Génomique Fonctionnelle de Lyon, Ecole Normale Supérieure de Lyon, 69007 Lyon

**Objectif :** Le microbiote intestinal est considéré actuellement un des facteurs clés influençant le développement de l'obésité et les maladies métaboliques qui y sont associées. En effet, l'obésité est caractérisée par une dysbiose du microbiote intestinal accompagnée d'une altération de son homéostasie et de sa fonctionnalité. De ce fait, une intervention thérapeutique comme l'administration de pré- ou probiotiques gagnent de plus en plus de l'intérêt afin de restaurer un environnement physiologique au sein de cet organe.

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à évaluer les effets de l'administration du *Lactobacillus plantarum* WJL (Lp WJL) sur le développement de l'obésité et du diabète de type 2. Cette bactérie a été sélectionnée pour ses effets protecteurs sur l'hôte dans des conditions de carences alimentaires (données non publiées).

**Stratégies expérimentales :** Des souris mâles C57BL/6J âgées de 4 semaines mises sous régimes standard ou hypercalorique ont reçu le probiotique ( $10^9$  CFU/souris, par voie orale) 5 fois par semaine sur une durée totale de 10 semaines de régime alimentaire.

**Résultats majeurs :** L'administration de Lp WJL a amélioré l'homéostasie glucidique et lipidique des souris indépendamment du régime alimentaire et ceci sans modification de la prise alimentaire et du poids corporels. Nous avons observé également une amélioration de la stéatose hépatique chez le groupe des souris obèses recevant le probiotique. De plus, Lp WJL a induit une modification de l'insulinémie dans les deux groupes expérimentaux associée à une modification de la taille des îlots pancréatiques. Cependant, ces améliorations métaboliques observées n'ont pas été associées à une modification majeure de la composition du microbiote intestinal, ce qui suggère probablement une modification de sa fonctionnalité.

**Conclusion :** Même si les mécanismes restent à découvrir, nos résultats suggèrent que Lp WJL pourrait être potentiellement une stratégie thérapeutique pour lutter contre les désordres métaboliques associés à une obésité.





## Absence de régulation du variant Sst1 de l'APOC3 étroitement associé à l'hypertriglycéridémie par les microARN hépatiques

Marine Dancer, Sybil Charrière, Christophe Marçais, Philippe Moulin

LABORATOIRE Carmen site Lyon Sud - Hôpital Lyon Sud, Secteur 1, U1060, Faculté de Médecine Lyon-Sud, 165 Chemin du Grand Revoyet -69310 Pierre Bénite

**Contexte et objectif de l'étude :** L'apoCIII est un régulateur majeur de la triglycéridémie plasmatique. De nombreux variants du gène APOC3 sont associés à la survenue d'une hypertriglycéridémie mais leur mécanisme d'action n'est pas bien élucidé en particulier pour les variants 3'UTR, dont le variant Sst1 (c.\*40G>C ou rs5128). Nous avons cherché à caractériser les variants 3'UTR de l'APOC3 et à étudier leur potentielle régulation par des microARN hépatiques.

**Méthodes:** Séquençage de la 3'UTR d'APOC3 chez 100 patients diabétiques de type 2 (DT2) présentant une hypertriglycéridémie sévère (TG>15mmol/l) (groupe HTG) comparés à 100 DT2 normotriglycéridémiques (groupe NTG). Identification par étude bioinformatique des potentielles pertes de site de fixation de miRNA induites par les variants identifiés. Etude in vitro de la fonctionnalité des interactions entre variants géniques/miRNA hépatique dans des cellules HepG2 et HuH7 transfectées avec un vecteur luciférase contenant la 3'UTR de l'APOC3 (WT vs rs5128 et/ou rs5225).

**Résultats:** Seulement 2 variants géniques situés dans l'extrémité 3'UTR de l'APOC3 ont été identifiés dans les 2 groupes de patients : Sst1 (rs5128) et Bbv1 (rs5225). Seul le variant rare S2 de Sst1 est significativement associé à l'hypertriglycéridémie (fréquence allélique de 19.5% dans le groupe HTG vs 9.5% dans le groupe NTG,  $p=0.0045$ ). Le variant S2 est systématiquement associé au variant rare B2 de Bbv1. Dans l'analyse in silico, les sites de fixation de six miRNA sont prédits pour être supprimés par le variant S2 et cinq par le variant B2. Ces miRNA sont connus pour être exprimés dans le foie humain et les modèles cellulaires utilisés. In vitro, l'activité luciférase du vecteur exprimant les variants rares S2B2 n'est cependant pas significativement différente de celui exprimant les variants sauvages S1B1 (94.5% vs 100%,  $p=0.16$ ).

**Conclusion:** Nos résultats ne confirment pas l'hypothèse d'une régulation du variant Sst1 de l'APOC3 par un miRNA hépatique.



|                 |            |   |                                      |
|-----------------|------------|---|--------------------------------------|
| AFFAGARD        | Hervé      | haffagard@maat-pharma.com                 | Maat Pharma, Lyon                    |
| AMAT            | Julien     | julien.amat@clermont.inra.fr              | UNH                                  |
| ASWAD           | Hala       | hala.aswad@etu.univ-lyon1.fr              | CarMeN                               |
| AUZELOUX        | Isabelle   | isabelle.auzeloux@clermont.inra.fr        | UNH                                  |
| AVEROUS         | Julien     | julien.averous@clermont.inra.fr           | UNH                                  |
| BERNALIER       | Annick     | annick.bernalier@clermont.inra.fr         | INRA                                 |
| BERTHON         | Jean-Yves  | jeanyvesberthon@greentech.fr              | Biovitis, St Etienne de Chomeil      |
| BERTRAND        | Julien     | julien.bertrand@clermont.inra.fr          | UNH                                  |
| BIGNON          | Yves-Jean  | Yves-Jean.Bignon@cip.fr                   | Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand |
| BLOND           | Emilie     | emilie.blond@chu-lyon.fr                  | CarMeN                               |
| BOIRIE          | Yves       | yves.boirie@clermont.inra.fr              | UNH                                  |
| BOLZE           | Sebastien  | sebastien.bolze@poxelpharma.com           | Poxel, Lyon                          |
| BOREL           | Anne-laure | ALBorel@chu-grenoble.fr                   | CHU Grenoble                         |
| BORJON          | Lucie      | lborjon@nutrisens.fr                      | Nutrisens, Lyon                      |
| BOTTIGIOLI      | David      | david.bottigioli@chu-lyon.fr              | CreaBio, Lyon                        |
| BOUCHER         | Jean-Marc  | JeanMarc.BOUCHER@lyoningenierie.fr        | Lyon Ingenierie Projets              |
| BOUSSAROQUE     | François   | f.boussaroque@libertysurf.fr              | Gourmandises Santé, St Vance         |
| BRAESCO         | Véronique  | contact@vab-nutrition.com                 | VAB Nutrition, Clermont-Ferrand      |
| BREUILLARD      | Charlotte  | breuillard.charlotte@gmail.com            | LBFA                                 |
| BRUCHET         | Lucile     | lucilebruchet@nutravita.fr                | Nutravita, Saint Beauzire            |
| BRUHAT          | Alain      | alain.bruhat@clermont.inra.fr             | UNH                                  |
| BUFFIÈRE        | Caroline   | caroline.buffiere@clermont.inra.fr        | UNH                                  |
| BUISSON         | Charline   | charline.buisson@insa-lyon.fr             | CarMeN                               |
| CALDEFIE-CHEZET | Florence   | florence.caldefie-chezet@udamail.fr       | UNH                                  |
| CALENDA         | Valérie    | valerie.calenda@merieux-developpement.com | Merieux, Lyon                        |
| CANDIDO FERRAZ  | José       | jcferra2009@gmail.com                     | CarMeN                               |
| CANET           | Emmanuelle | emmanuelle.canet@univ-lyon1.fr            | CarMeN                               |
| CHAGNEAU        | Claudia    | claudia.chagneau@lyonbiopole.com          | LyonBiopôle                          |
| CHANSEAUME      | Emilie     | contact@nutrifizz.fr                      | NutriFizz, Clermont-Ferrand          |
| CHATILLON       | David      | chatillon.david@team6.fr                  |                                      |
| CHEHIMI         | Marwa      | marwa.chehimi@gmail.com                   | CarMeN                               |
| CHRIETT         | Sabrina    | sabrinachriett@live.fr                    | CarMeN                               |
| CHUZEL          | Thomas     | chuzel@voxcan.fr                          | VOXCAN, Lyon                         |
| COMBE           | Emmanuel   | emmanuel.combe@inserm.fr                  | CarMeN                               |
| CONTAMIN        | Hugues     | hugues.contamin@cynbiose.com              | Cynbiose, Lyon                       |
| CORTEVAL        | Alice      | a.corteval@institut-analgesia.org         | Analgesia, Clermont-Ferrand          |
| COUCHET         | Morgane    | couchet.morgane@gmail.com                 | LBFA                                 |
| COUTURIER       | Karine     | karine.couturier@ujf-grenoble.fr          | LBFA                                 |
| COXAM           | Veronique  | veronique.coxam@clermont.inra.fr          | UNH                                  |
| COZZONE         | Alain      | aj.cozzone@ibcp.fr                        | Lyonbiopôle                          |
| DANCER          | Marine     | dancer.marine@gmail.com                   | CarMeN                               |
| DARDEVET        | Dominique  | dominique.dardevet@clermont.inra.fr       | UNH                                  |
| DARIE           | Cédric     | cedric.darie@clermont.inra.fr             | UNH                                  |
| DECHAUMET       | Benoit     | bdechaumet@gmail.com                      | Univ. J. Monet, St Etienne           |
| DEHAN           | Alice      |   |                                      |
| DELORT          | Laetitia   | laetitia.delort@udamail.fr                | UNH                                  |
| DELTON          | Isabelle   | isabelle.vandenbroucke@insa-lyon.fr       | CarMeN                               |
| DEMAISON        | Luc        | luc.demaison@clermont.inra.fr             | UNH                                  |
| DINGREVILLE     | Florian    | dingreville.florian@hotmail.fr            | CarMeN                               |
| DISTANTE        | Marine     | mdistante@horuscare.com                   | HORUSCARE, Saint Chamond             |
| DOLON           | Jean-Marc  |   |                                      |
| DUBOUCHAUD      | Hervé      | herve.dubouchaud@ujf-grenoble.fr          | LBFA                                 |
| DUBOURDEAUX     | Michel     | mdubourdeaux@me.com                       | 3i nature, Saint-Bonnet de Rochefort |



|                      |                |  |                                      |
|----------------------|----------------|--|--------------------------------------|
| DUFOUR               | Eric           | eric.dufour@recherche.gouv.fr            | DRRT Auvergne                        |
| DUPUIS               | Carmen         | carmen.dupuis@udamail.fr                 | UNH                                  |
| ELJAAFARI            | Assia          | assia.eljaafari@univ-lyon1.fr            | CarMeN                               |
| ESTOUR               | Bruno          | bruno.estour@chu-st-etienne.fr           | CHU Saint Etienne                    |
| EVARD                | Bertrand       | bevrad@chu-clermontferrand.fr            | UNH                                  |
| FAFOURNOUX           | Pierre         | pierre.fafournoux@clermont.inra.fr       | UNH                                  |
| FANTIGO              | Marc           | marc.fantino@creabio-ra.com              | CreaBio, Rhône-Alpes                 |
| FERRARA              | Marc           | marc.ferrara@clermont.inra.fr            | UNH                                  |
| FLOUZAT              | Christine      | c.flouzat@innovatherm.fr                 | Innovatherm, Aubiere                 |
| FONTAINE             | Eric           | eric.fontaine@ujf-grenoble.fr            | LBFA                                 |
| GAFFIOT              | Frédéric       | FGAFFIOT@rhonealpes.fr                   | Conseil Régional Rhône-Alpes         |
| GALUSCA              | Bogdan         | bogdan.galusca@chu-st-etienne.fr         | CHU Saint Etienne                    |
| GASTEBOIS            | Caroline       | caroline.gastebois@gmail.com             | CarMeN                               |
| GATINEAU             | Eva            | eva.gatineau@clermont.inra.fr            | UNH                                  |
| GERMAIN              | Natacha        | natacha.germain@chu-st-etienne.fr        | CHU Saint Etienne                    |
| GONCALVES-MENDES     | Nicolas        | nicolas.goncalves-mendes@udamail.fr      | UNH                                  |
| GOUDABLE             | Joëlle         | joelle.goudable@univ-lyon1.fr            | CarMeN                               |
| GOUDOUT              | David          | d.gaudout@activinside.com                | Activinside, Libourne                |
| GOUX                 | Aurélie        | aurelie.goux@mdlz.com                    | Mondelez, Saclay                     |
| GROMPONE             | Gianfranco     | Gianfranco.GROMPONE@bioaster.org         | BioAster, Lyon                       |
| GUILLET              | Christelle     | christelle.guillet@clermont.inra.fr      | UNH                                  |
| HENG                 | Anne-Elisabeth | aheng@chu-clermontferrand.fr             | UNH                                  |
| HOIBIAN              | Elsa           | elsa.hoibian@insa-lyon.fr                | CarMeN                               |
| HULLIN-MATSUDA       | Françoise      | francoise.hullin-matsuda@inserm.fr       | CarMeN                               |
| JARZAGUET            | Marianne       | marianne.jarzaguet@clermont.inra.fr      | UNH                                  |
| JOBEILI              | Lara           | lara.jobeyli@gmail.com                   | CarMeN                               |
| JOUSSE               | Céline         | celine.jousse@clermont.inra.fr           | UNH                                  |
| JULIEN               | Benoit         | benoit.julien@etu.univ-lyon1.fr          | CarMeN                               |
| KOUTNIKOVA-ROUSSELIN | Hana           | Hana.KOUTNIKOVA-ROUSSELIN@danone.com     | Danone, Palaiseau                    |
| KRGA                 | Irena          | irena.krga@clermont.inra.fr              | UNH                                  |
| LABARONNE            | Emmanuel       | emmanuel.labaronne@etu.univ-lyon1.fr     | CarMeN                               |
| LAGARDE              | Michel         | michel.lagarde@insa-lyon.fr              | CarMeN                               |
| LAMARCHE             | Frédéric       | frederic.lamarche@ujf-grenoble.fr        | LBFA                                 |
| LARGE                | Valérie        | valerie.large@inserm.fr                  | CarMeN                               |
| LAURENT              | Philippe       | p.laurent@3inature.com                   | 3i nature, Saint-Bonnet de Rochefort |
| LAVILLE              | Martine        | martine.laville@univ-lyon1.fr            | CarMeN                               |
| LE BARS              | Anne           | alebars@rhonealpes.fr                    | Conseil Régional Rhône-Alpes         |
| LEMAGUERESSE         | Brigitte       | brigitte.lemagueresse@inserm.fr          | CarMeN                               |
| LEOTOING             | Laurent        | laurent.leotoing@clermont.inra.fr        | UNH                                  |
| LETISSE              | Marion         | marion.letisse@insa-lyon.fr              | CarMeN                               |
| LEULIER              | François       | francois.leulier@ens-lyon.fr             | IGFL, Lyon                           |
| MADEC                | Anne-Marie     | anne-marie.coquelet-madec@univ-lyon1.fr  | CarMeN                               |
| MAHBOULI             | Sinda          | sinda.mahbouli@udamail.fr                | UNH                                  |
| MAKKI                | Kassem         | kassem.makki@ens-lyon.fr                 | CarMeN                               |
| MALPUECH-BRUGÈRE     | Corinne        | corinne.malpuech-brugere@udamail.fr      | UNH                                  |
| MATHIEU              | Marie-Eve      | me.mathieu@umontreal.ca                  | CarMeN                               |
| MAURIN               | Anne-Catherine | anne-catherine.maurin@clermont.inra.fr   | UNH                                  |
| MAZUR                | André          | andre.mazur@clermont.inra.fr             | UNH                                  |
| MENDOCA              | Juliette       | juliette.mendoca@team6.fr                |                                      |
| MESCLON              | Florent        | florent.mesclon@clermont.inra.fr         | UNH                                  |
| MEY                  | Anne           | anne.mey@lyon.inra.fr                    | CarMeN                               |
| MEYNIAL-DENIS        | Dominique      | dominique.meynial-denis@clermont.inra.fr | UNH                                  |
| MEYNIER              | Alexandra      | alexandra.meynier@mdlz.com               | Mondelez, Saclay                     |



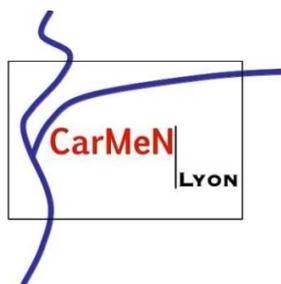
|             |                  |   |                            |
|-------------|------------------|---|----------------------------|
| MICHALSKI   | Marie-Caroline   | marie-caroline.michalski@insa-lyon.fr       | CarMeN                     |
| MILARD      | Marine           | marine.milard@etu.univ-lyon1.fr             | CarMeN                     |
| MOINARD     | Christophe       | christophe.moinard@ujf-grenoble.fr          | LBFA                       |
| MONFOULET   | Laurent-Emmanuel | laurent-emmanuel.monfoulet@clermont.inra.fr | UNH                        |
| MOSONI      | Laurent          | laurent.mosoni@clermont.inra.fr             | UNH                        |
| NAZARE      | Julie-Anne       | julie-anne.nazare@cens-nutrition.com        | CarMeN                     |
| NESME       | Xavier           | xavier.nesme@lyon.inra.fr                   | INRA                       |
| NIVOLIEZ    | Adrien           | a.nivoliez@probionov.com                    | Probionov, Aurillac        |
| NORMAND     | Sylvie           | sylvie.normand@chu-lyon.fr                  | CarMeN                     |
| PAPET       | Isabelle         | isabelle.papet@clermont.inra.fr             | UNH                        |
| PARIS       | Ludivine         | ludivine.paris@clermont.inra.fr             | UNH                        |
| PENHOAT     | Armelle          | armelle.penhoat@inserm.fr                   | CarMeN                     |
| PERCHOUX    | Camille          | camille.perchoux@gmail.com                  | CarMeN                     |
| PINTEUR     | Benoît           | b.pinteur@bio-elpida.com                    | Bio Elpida, Lyon           |
| PIROLA      | Luciano          | luciano.pirola@univ-lyon1.fr                | CarMeN                     |
| POLAKOF     | Sergio           | sergio.polakof@clermont.inra.fr             | UNH                        |
| QUICLET     | Charline         | charline.quiclet@ujf-grenoble.fr            | LBFA                       |
| RICHARD     | Rudy             | rrichard@chu-clermontferrand.fr             | UNH                        |
| RIEUSSET    | Jennifer         | jennifer.riusset@univ-lyon1.fr              | CarMeN                     |
| ROME        | Sophie           | srome@univ-lyon1.fr                         | CarMeN                     |
| ROSSARY     | Adrien           | adrien.rossary@udamail.fr                   | UNH                        |
| ROUSSET     | Sylvie           | sylvie.rousset@clermont.inra.fr             | UNH                        |
| SAUVINET    | Valerie          | valerie.sauvinet@chu-lyon.fr                | CarMeN                     |
| SCHLATTNER  | Uwe              | uwe.schlattner@ujf-grenoble.fr              | LBFA                       |
| SENEJOUX    | Francois         | francois.senejoux@udamail.fr                | UNH                        |
| SERAFINI    | Sylvain          | s.serafini@bo-resort.com                    | BO Resort                  |
| SEYSSEL     | Kevin            | kevin.seyssel@gmail.com                     | CarMeN                     |
| SQUIZZATO   | Virginie         | v.squizzato@cr-auvergne.fr                  | Conseil Régional Auvergne  |
| TAILLANDIER | Daniel           | daniel.taillandier@clermont.inra.fr         | UNH                        |
| TAYOT       | Jean-Louis       | jltayot@khorionyx.com                       | KHORIONYX , Lyon           |
| TISSIER     | Martine          | Martine.Tissier@sanofi.com                  | Sanofi                     |
| VALADE      | Olivier          | ovalade@isara.fr                            | ISARA, Lyon                |
| VELLA       | Roxane           | roxane.vella@institutpaulbocuse.com         | Institut Paul Bocuse, Lyon |
| VERD        | Jean-Michel      | jmverd@horuscare.com                        | HORUSCARE, Saint Chamond   |
| VIAL        | Guillaume        | guillaume.vial@inserm.fr                    | CarMeN                     |
| VICO        | Laurence         | vico@univ-st-etienne.fr                     | CHU Saint Etienne          |
| VIDAL       | Hubert           | hubert.vidal@univ-lyon1.fr                  | CarMeN                     |
| VILLEDIEU   | Camille          | camille.villedieu@gmail.com                 | CarMeN                     |
| VINOY       | Sophie           | sophie.vinoy@mdlz.com                       | Mondelez, Saclay           |
| VORS        | Cecile           | cecile.vors@univ-lyon1.fr                   | CarMeN                     |
| WALRAND     | Stephane         | stephane.walrand@clermont.inra.fr           | UNH                        |
| WAUQUIER    | Fabien           | Fabien.Wauquier@clermont.inra.fr            | UNH                        |
| WITTRANT    | Yohann           | yohann.wittrant@clermont.inra.fr            | UNH                        |



# Comité scientifique d'organisation

ASWAD Hala (CarMeN)  
BRUCHET Lucile (Nutravita)  
CHAGNEAU Claudia (LyonBiopôle)  
COXAM véronique (UNH)  
FERRARA Marc (UNH)  
FONTAINE Eric (LBFA)  
LAMARCHE Frédéric (LBFA)  
LARGE Valérie (CarMeN)

MAURIN Anne Catherine (UNH)  
MOINARD Christophe (LBFA)  
MORIO Béatrice (CarMeN)  
NAZARE Julie Anne (CENS)  
POLAKOF Sergio (UNH)  
SCHLATTNER Uwe (LBFA)  
VIAL Guillaume (CarMeN)  
VIDAL Hubert (CarMeN)



Les organisateurs remercient les sociétés et établissements suivants pour leur soutien



Instituts  
thématiques



**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



(700011913-10/2105)

