

vivent chez leurs parents et ne travaillent pas. La transition requiert probablement une préparation tant sociale que psychologique et médicale si nous voulons améliorer le futur de ces patients.

Déclaration de liens d'intérêts Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

<https://doi.org/10.1016/j.nupar.2019.01.264>

C054

Exposition prénatale aux acides gras polyinsaturés et quotient intellectuel à 5–6 ans des enfants de la cohorte EDEN

E. Petit¹, M. Armand², M. De Agostini¹, A. Forhan¹, M.-A. Charles¹, B. Heude¹, J.Y. Bernard^{1,*}

¹ Centre de recherche en épidémiologie et statistique Sorbonne Paris-Cité, Inserm, Villejuif

² Centre de résonance magnétique biologique et médicale, université Aix-Marseille, CNRS, Marseille, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jonathan.bernard@inserm.fr (J.Y. Bernard)

Discipline Epidémiologie.

Introduction et but de l'étude Le développement cérébral du fœtus nécessite un apport adéquat et équilibré en acides gras polyinsaturés (AGPI) oméga 6 (n-6), tels les acides linoléique et arachidonique, et oméga 3 (n-3), notamment l'acide docosahexaénoïque (DHA). Le niveau d'exposition prénatal aux AGPI pourrait programmer le neurodéveloppement. Notre objectif était d'examiner les relations entre le statut maternel et fœtal en AGPI et le quotient intellectuel (QI) ultérieur des enfants.

Matériel et méthodes L'étude EDEN est une cohorte mère-enfant française de 2002 femmes enceintes recrutées entre 2003 et 2006 dans les maternités de Poitiers et Nancy. Des échantillons de sang maternel (à 24–28 semaines de grossesse) et du cordon ombilical (à l'accouchement) ont été prélevés. Le profil en AGPI n-6 et n-3 des membranes des érythrocytes a été analysé par chromatographie en phase gazeuse. Le QI (total, performance et verbal) des enfants a été évalué à l'âge de 5–6 ans avec la batterie *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-III*. Les relations entre les taux en AGPI (standardisés pour les rendre comparables puis exprimés en continu ou en quartile) et le QI ont été examinées par régression linéaire avec ajustement sur de nombreux facteurs de confusion potentiels.

Résultats et analyse statistique Des 1100 enfants ayant des mesures du QI, 1026 et 775 disposaient de données sur les AGPI maternels et fœtal, respectivement. Parmi les 773 couples mères-enfants ayant des données complètes, l'âge moyen (\pm écart-type) des mères à l'accouchement était de 30,1 (\pm 4,8) ans et leur durée d'instruction de 13,5 (\pm 2,2) ans. Le QI total des enfants était de 103 (\pm 13) points. Le taux d'AGPI n-6 maternel n'était pas associé au QI, tandis que celui en AGPI n-3 était associé positivement au QI total (1,04 [95 % IC : 0,14 ; 1,90] points pour une variation d'un écart-type du taux d'AGPI) et verbal (1,15 [0,25 ; 2,05]), mais pas au QI performance. Ces relations étaient principalement dues au DHA (67 % des AGPI n-3 totaux). Le statut fœtal en AGPI n-3 était associé non linéairement au QI : seuls les enfants du quartile de DHA le plus élevé (\geq 6,8 %) avaient un QI performance supérieur (2,85 [0,67 ; 5,03] points) à celui des autres enfants. Pour les AGPI n-6 totaux du cordon, les enfants du quartile le plus bas (< 25,6 %) avaient un QI performance supérieur de 3,94 [1,74 ; 6,14] points aux autres enfants. Aucune relation n'a été observée avec les AGPI n-6 pris individuellement.

Conclusion Dans l'étude EDEN, l'exposition prénatale aux AGPI n-3 était associée positivement au QI des enfants à 5–6 ans. Le QI était associé négativement aux taux d'AGPI n-6 fœtaux, mais pas aux AGPI n-6 maternels. Notre étude suggère que l'exposition prénatale aux AGPI pourrait participer à la programmation du neurodéveloppement et influencer le QI jusqu'à 5–6 ans. L'emploi de



méthodes d'inférence causale telles que la randomisation mendélienne permettra de déterminer si ces relations sont causales.

Déclaration de liens d'intérêts Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements Prix IDF/FRM pour les Sciences de l'Alimentation 2015.

<https://doi.org/10.1016/j.nupar.2019.01.265>

C055

Les lipides polaires laitiers diminuent les facteurs lipidiques du risque cardiovasculaire chez des femmes ménopausées

C. Vors¹, L. Joumard-Cubizolles², E. Combe¹, L. Ouchchane³, J. Drai⁴, K. Raynal⁵, P. Gaborit⁵, F. Joffre⁶, A. Blot⁷,

G. Gesan-Guiziou⁸, M. Laville⁹, S. Lambert-Porcheron⁴,

C. Malpuech-Brugère², M.-C. Michalski^{10,*}

¹ CarMeN, INRA, Inserm U1060, Oullins

² UNH, INRA, UCA

³ SIGMA, UCA UMR6602, Clermont-Ferrand

⁴ CRNH Rhône-Alpes, HCL, Oullins

⁵ ACTALIA, ENILIA, Surgères

⁶ ITERG, Canéjan

⁷ CRNH Auvergne, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand

⁸ STLO, INRA UMR1253, Rennes

⁹ CarMeN, UCBL, Oullins

¹⁰ CarMeN, INRA UMR1397, Villeurbanne, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : marie-caroline.michalski@insa-lyon.fr

(M.-C. Michalski)

Discipline Clinique.

Introduction et but de l'étude Des perturbations du métabolisme lipidique à jeun et en phase postprandiale constituent des facteurs de risque cardiovasculaire. La nutrition joue un rôle majeur dans leur modulation, notamment chez les femmes ménopausées qui constituent une population à risque. Un intérêt s'est récemment développé sur les effets bénéfiques potentiels des lipides polaires (LP) laitiers, qui sont riches en sphingomyéline. A ce jour, leurs effets chez l'Homme restent cependant à clarifier, car les rares études cliniques ont jusqu'à présent été réalisées chez des sujets sains et par supplémentation, augmentant ainsi l'apport énergétique. Nous avons donc testé l'hypothèse qu'un enrichissement isolipidique de l'alimentation avec des LP laitiers apportés par un produit laitier réaliste pourrait améliorer le profil cardiovasculaire de femmes ménopausées à risque.

Matériel et méthodes Un essai clinique contrôlé aléatoire en double aveugle chez 58 femmes ménopausées en surpoids a été réalisé. Les volontaires ont été soumises à (i) 4 semaines d'intervention avec consommation quotidienne d'un fromage à tartiner contenant 12 g de matière grasse laitière incluant aléatoirement soit 0 g (contrôle, n = 19), 3 g (n = 19) ou 5 g (n = 20) de LP laitiers, et (ii) des tests d'exploration métabolique sur 8 h, avant et après intervention (2 visites). Des marqueurs lipidiques ont été mesurés dans le sérum et dans la fraction riche en chylomicrons. L'effet de la dose de LP laitiers a été testé par un modèle linéaire mixte (SAS[®]) recherchant les différences entre visites et entre groupes d'intervention.

Résultats et analyse statistique La consommation du fromage à 5g-LP diminue les concentrations sériques à jeun et postprandiales du cholestérol total ($-0,33 \pm 0,03$ mM, $p < 0,01$) et des triglycérides (TG, $-0,35 \pm 0,05$ mM, $p < 0,01$), diminue le cholestérol LDL à jeun ($-0,34 \pm 0,08$ mM, $p < 0,01$), augmente le cholestérol HDL ($+0,06 \pm 0,03$ mM, $p < 0,05$) et diminue le rapport ApoB/ApoA1 ($-0,07 \pm 0,01$, $p < 0,01$). Les effets sont différents de ceux du fromage contrôle ($p < 0,05$) qui n'induit pas de modification du profil lipidique. La dose de LP laitiers modifie le cholestérol et les TG des chylomicrons ($p < 0,01$) avec des concentrations diminuées dans le groupe 5g-LP ($-0,07 \pm 0,02$ mM et $-0,26 \pm 0,09$ mM,



respectivement ; $p < 0,01$), suggérant une moindre absorption intestinale et/ou une augmentation de l'épuration des résidus de chylomicrons.

Conclusion Ces résultats suggèrent qu'une stratégie nutritionnelle ciblée sur la qualité des lipides laitiers, incluant les lipides polaires, pourrait contribuer à améliorer la santé cardiométabolique des femmes ménopausées.

Déclaration de liens d'intérêts K. Raynal est employé(e) de Terra Lacta, P. Gaborit est employé(e) de ACTALIA Produits Laitiers, F. Joffre est employé(e) de ITERGM.-C. Michalski a reçu une subvention/soutien de CNIEL, est consultant chez CNIEL.

Remerciements Etude financée par l'ANR (projet VALOBAB, ANR-11-ALID-007-01, coord. MC Michalski), le PHRC-I (n° 14-007, coord. clinique S. Lambert-Porcheron) et le CNIEL.

<https://doi.org/10.1016/j.nupar.2019.01.266>

C056

Actions synergiques d'une restriction calorique et de l'activité physique sur la santé et la longévité

J. Royo, F. Pifferi*

UMR CNRS MNHN 7179, CNRS, Brunoy, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : fabien.pifferi@mnhn.fr (F. Pifferi)

Discipline Expérimental/mécanismes cellulaires et moléculaires.
Introduction et but de l'étude Le bouleversement des pratiques nutritionnelles et des habitudes de vie qui a eu lieu au cours du siècle dernier conduit aujourd'hui à une augmentation dramatique des pathologies chroniques sur l'ensemble du globe. En effet, bien que la longévité n'ait cessé d'augmenter dans cette période, cette augmentation s'accompagne depuis plusieurs décennies d'une augmentation massive de pathologies chroniques liées à l'âge. De ce fait, le bénéfice du gain de longévité est gâché par l'épidémie de syndrome métabolique et de démences séniles. Nous postulons ici que la très grande majorité de ces pathologies pourrait être évitée car elles ne sont pas liées à l'âge mais à l'inadéquation entre des apports caloriques élevés et une activité physique très faible. En effet, l'apparition et l'évolution de l'Homme ont eu lieu dans un environnement dans lequel la nourriture n'était pas nécessairement abondante. Récolter et chasser sa nourriture impliquait une activité physique importante, activité à laquelle la physiologie et la morphologie de notre espèce est adaptée. Depuis la révolution industrielle, la quantité d'activité physique n'a cessé de diminuer, alors que la quantité de calories ingérées n'a cessé de croître. C'est pourquoi nous avons proposé de tester les effets d'une intervention multi-modale combinant les effets d'une restriction calorique chronique modérée et d'activité physique chronique modérée, sur la santé et la longévité.

Matériel et méthodes Cette étude est réalisée chez le microcèbe (*Microcebus murinus*), un primate d'une longévité moyenne de 6 ans. Les animaux sont suivis depuis leur inclusion dans l'étude, vers l'âge de 3 ans, jusqu'à leur mort naturelle. Les traitements suivants ont été appliqués : restriction calorique modérée (CR) et/ou activité physique (ACT). Ces traitements sont testés séparément (2 groupes différents : CR ou ACT) et en interaction ACT+CR). Cela nous permettra de comprendre les effets synergiques potentiels des deux traitements. Chaque groupe est comparé à un groupe contrôle (CTL) maintenu en condition d'élevage standard. Ce groupe reçoit un régime composé de 15 g de bouillie et 6 g de fruits frais par jour (soit 105 kJ.j⁻¹ en moyenne). Le groupe CR reçoit 15 % de calories en moins que le groupe CTL (soit 89 kJ.j⁻¹ en moyenne). Le groupe ACT effectue 2 × 30 minutes d'activité physique modérée par jour sur un tapis roulant (marche à une vitesse de 0,2 m s⁻¹ et 0° d'inclinaison (soit 720 m.j⁻¹).

Résultats et analyse statistique Les premières données montrent une diminution significative du poids des animaux CR, ACT et

CR+ACT. Des améliorations des performances cognitives chez les animaux du groupe CR+ACT ont également été observées.

Conclusion Une diminution des pathologies liées à l'âge est attendue avec les traitements par rapport aux contrôles, ce qui devrait s'accompagner d'une durée de vie prolongée, les effets les plus forts étant attendus dans le groupe recevant les deux interventions (CR+ACT). Les premiers résultats de longévité seront disponibles après 2,5 ans d'étude, la durée nécessaire pour atteindre la durée de vie médiane des animaux CTL (5,7 ans). Cinq ans après le début de l'étude, 70 % des animaux CTL devraient être morts. De tels résultats contribueront à mieux comprendre et définir des niveaux optimaux d'apports caloriques et d'activité.

Déclaration de liens d'intérêts Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

<https://doi.org/10.1016/j.nupar.2019.01.267>

C059

Influence du genre sur l'évolution des stéatohépatites métaboliques : rôle hépatocytaire du récepteur aux oestrogènes ER(alpha)

S. Smati-Grangeon¹, B. Tramant², A. Polizzi¹, M. Régnier¹, H. Guillou¹, P. Gourdy², A. Montagner^{2,*}

¹ INRA/UMR1331 ToxAlim

² Inserm/UMR 1048/I2MC, Toulouse, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : alexandra.montagner@inserm.fr (A. Montagner)

Discipline Expérimental/mécanismes cellulaires et moléculaires.
Introduction et but de l'étude Les maladies métaboliques du foie non liées à l'alcool ou NAFLD pour "Non Alcoholic Fatty Liver Disease" font partie des affections soumises à un dimorphisme sexuel. Leur prévalence progresse de façon rapide dans la plupart des pays industrialisés pour atteindre 20 à 35 % de la population, une situation préoccupante compte-tenu du risque évolutif de ces affections qui peuvent conduire à la survenue de complications sévères telles qu'une cirrhose ou un hépatocarcinome. Ainsi, il est important de comprendre les mécanismes qui conditionnent la progression de la stéatose hépatique, stade initial et bénin des NAFLD, à la stéatohépatite afin de mieux identifier les patients présentant une stéatose évolutif mais également de proposer de nouvelles cibles d'intervention préventive. Plusieurs données épidémiologiques et expérimentales ont montré que les oestrogènes, via l'activation de leur récepteur, le récepteur nucléaire ER α , jouent un rôle protecteur sur le développement de la stéatose hépatique et sur le risque de transition vers la stéatohépatite.

Objectif Notre objectif est de déterminer la fonction d'ER α hépatocytaire sur la protection de l'évolution de la stéatose en stéatohépatite.

Matériel et méthodes Afin d'étudier l'influence du sexe sur l'installation et la progression des NAFLD, un modèle nutritionnel de stéatohépatite a été utilisé chez des souris mâles et femelles sauvages C57BL/6J ou invalidées pour le récepteur spécifiquement dans les hépatocytes (Alb-Cre ER α). Le phénotype hépatique et métabolique a été déterminé en analysant l'histologie hépatique complétée par une analyse lipidique et transcriptomique par microarrays.

Résultats et analyse statistique Nos résultats montrent tout d'abord que seules les souris mâles sauvages soumises à un régime pro-stéatohépatite développent une obésité et une intolérance au glucose en comparaison aux souris femelles. De plus, les femelles sont protégées du développement d'une stéatohépatite et d'une fibrose. De façon intéressante, l'utilisation de souris invalidées pour ER α dans les hépatocytes suggère que si ER α hépatocytaire ne joue pas de rôle dans la prévention de la prise pondérale et le développement de la stéatose, il prévient l'installation d'une inflammation et d'une fibrose hépatique.