Chapitre 25

Stratégies de contrôle de la biodisponibilité des lipides

Martine Armand

Les lipides sont des nutriments indispensables à la vie. Cependant un apport alimentaire excessif (aspect quantitatif) ou non équilibré (aspect qualitatif), une carence d'apport en certains acides gras, un défaut de digestion/absorption, un métabolisme dérégulé, auront des répercussions néfastes sur le bon fonctionnement de notre organisme. Après avoir défini les étapes clés impliquées dans la biodisponibilité des lipides, nous aborderons les différentes stratégies permettant de contrôler chacune de ces étapes suivant la problématique concernée, pour aboutir à une synthèse permettant de réfléchir aux propriétés des matrices lipidiques idéales pour la santé.

Exemplaire auteur

⏩ Étapes impliquées dans la biodisponibilité des lipides et intérêt de leur contrôle

Les lipides que nous consommons sont majoritairement constitués de triglycérides (50 à 150 g/j), mais aussi de phospholipides et sphingolipides (2 à 8 g/j), et de cholestérol (0,3 à 1,5 g/j). Ces lipides jouent un rôle fondamental à différents niveaux :
– les triglycérides fournissent les acides gras saturés, mono-insaturés et polyinsaturés (AGPI) ; ils seront utilisés pour produire de l'énergie *via* la β-oxydation, pour l'édification des membranes de toutes les cellules de l'organisme (fluidité liée aux AGPI), pour le stockage énergétique (tissu adipeux) et pour la synthèse, à partir des AGPI à très longues chaînes, de métabolites (éicosanoïdes et docosanoïdes) jouant un rôle clé dans le processus inflammatoire et son contrôle (résolvines), la neuroprotection, l'agrégation plaquettaire, l'hémodynamique, la réponse immunitaire, la prolifération cellulaire et l'expression des gènes ;
– les phospholipides apportent aussi des acides gras, notamment polyinsaturés, et des molécules spécifiques en fonction de leur classe (choline, inositol, éthanolamine, sérine) ;
– le cholestérol est utile pour l'édification des membranes cellulaires, la synthèse de la vitamine D, des hormones et des sels biliaires.

La biodisponibilité de ces lipides dépend de plusieurs étapes clés qui sont résumées dans la figure 25.1, à savoir la digestion par les lipases du tube digestif, l'absorption

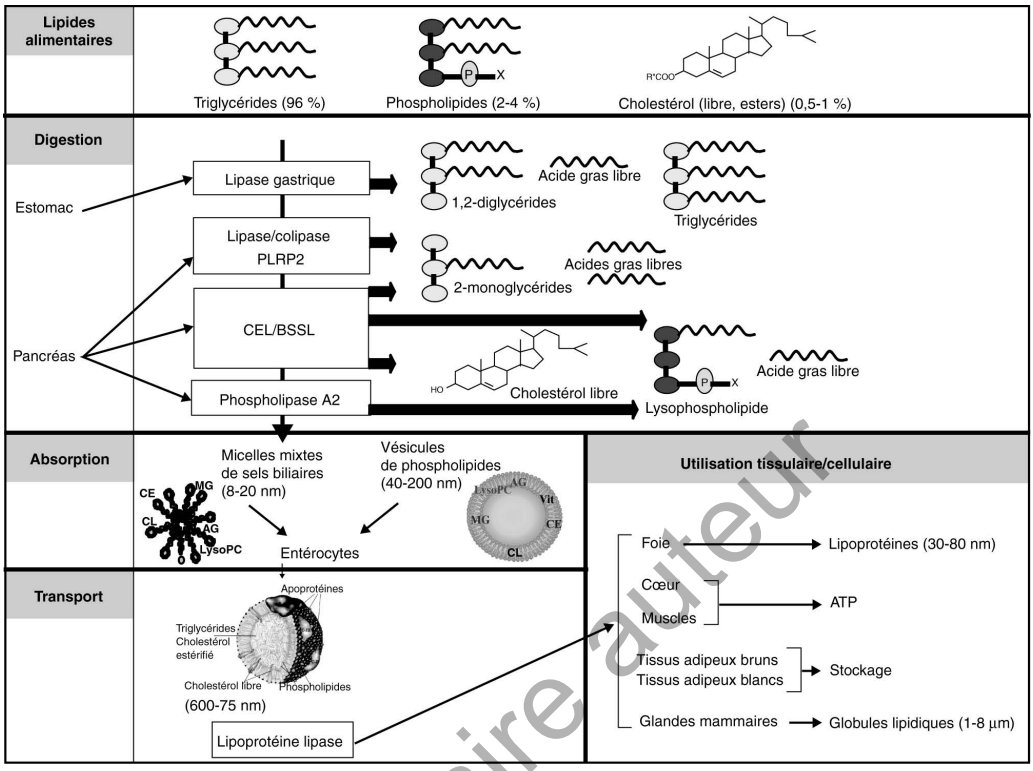


Figure 25.1. Les quatre principales étapes clés de la biodisponibilité des lipides.

PLRP2 : lipase pancréatique apparentée 2 (*pancreatic lipase related protein 2*) ; CEL : carboxyl ester lipase ; BSSL : lipase stimulée par les sels biliaires (*bile salt-stimulated lipase)* ; X : groupement pouvant être de la choline (phosphatidylcholine), de l'éthanolamine (phosphatidyléthanolamine), de l'inositol (phosphatidylinositol), de la sérine (phosphatidylsérine) ; AG : acides gras libres ; CE : cholestérol estérifié ; CL : cholestérol libre ; LysoPC : lysophosphatidylcholine ; MG : monoglycérides ; Vit : vitamines liposolubles ; ATP : adénosine triphosphate. NB : la sphingomyéline, phospholipide particulier appartenant à la famille des sphingolipides, n'est pas représentée sur ce schéma par souci de simplification.

Exemplaire auteur

au niveau de l'intestin grêle, le transport au niveau du système sanguin et l'utilisation par les cellules des différents organes.

Ces quatre étapes sont intimement liées et constituent les cibles privilégiées pour réguler la biodisponibilité des lipides consommés.

Digestion des lipides

La digestion des lipides fait intervenir différentes lipases du tube digestif, à savoir la lipase gastrique (LG) dans l'estomac, puis plusieurs lipases pancréatiques dans le duodénum, principalement le système lipase/colipase (LP), mais aussi des lipases apparentées à cette dernière (PLRP1 et PLRP2), la carboxyl ester lipase (CEL) et la phospholipase A2 (PLA2) (Armand, 2007). Les LG, LP, PLRP2 et CEL catalysent l'hydrolyse des liaisons esters au niveau des triglycérides, ce qui conduit à la

formation de 1-2 et 2-3 diacylglycérols (DAG), ou diglycérides, de 2-monoacylglycérol, ou monoglycérides (2-MG), et d'acides gras libres. Les PLRP2, CEL et PLA2 hydrolysent les liaisons esters au niveau des phospholipides (formation de lysophospholipides), et la CEL (lipase non spécifique) au niveau du cholestérol estérifié et des esters de vitamines liposolubles (formation de cholestérol et de vitamine E et A libres). Chez les nouveau-nés, les lipides sont principalement digérés grâce à la LG, la PLRP2, et la BSSL (*bile salt-stimulated lipase*) apportée par le lait maternel et qui compense les faibles taux de CEL pancréatique. La sphingomyéline, un phospholipide particulier appartenant à la famille des sphingolipides, est transformée en céramide par une sphingomyélinase intestinale puis en sphingosine (métabolite actif) par une céramidase intestinale, ou par la BSSL chez le nouveau-né (Duan et Nilsson, 2009).

Absorption des produits de lipolyse finaux formés

L'absorption des produits de lipolyse finaux formés (acides gras libres, 2-MG, lysophospholipides, cholestérol) nécessite leur solubilisation sous forme de deux types de particules (nanoparticules) dont l'importance relative n'est toujours pas connue : les micelles mixtes de sels biliaires (8-20 nm) et les vésicules unilamellaires constituées de phospholipides (ou liposomes, 40-200 nm). L'absorption, c'est-à-dire le passage de la lumière intestinale vers l'intérieur de l'entérocyte *via* la barrière intestinale, se déroule de concert grâce à des phénomènes physicochimiques (diffusion passive par flip-flop à travers la bicouche phospholipidique de la membrane plasmique de l'entérocyte) (Hamilton, 2007) et à des transporteurs spécifiques de la bordure en brosse de l'entérocyte : FATP4 (*fatty acid transport protein 4*), CD36 (cluster de différenciation 36), FABPpm (*fatty acid binding protein of the plasmic membrane*) pour les acides gras et monoglycérides, et NPC1L1 (*Niemann-Pick C1 like 1 protein*) et SR-BI (*scavenger receptor class B1*) pour le cholestérol. Des transporteurs spécifiques cytosoliques, à savoir L et I-FABP pour les acides gras, L-FABP pour les 2-MG et les lysophospholipides, SCP-2 (*sterol carrier protein 2*) pour le cholestérol, prennent ensuite le relais pour amener les différentes molécules vers les organelles où aura lieu la resynthèse (Lo et Tso, 2009). Un système enzymatique complexe permet la resynthèse de triglycérides à partir des 2-monoglycérides et des acides gras absorbés *via* la voie du 2-monoglycéride (formation de 1-2 diglycérides et de 2-3 diglycérides, puis de triglycérides), ou à partir de la voie de l'α-glycérophosphate dans laquelle les diglycérides formés peuvent être transformés en triglycérides, ou bien en phospholipides, suivant les besoins, impliquant une glycérophospholipides synthétase (voie de Kennedy). Une partie des molécules de lysophosphatidylcholine absorbées est ré-acylée pour former la phosphatidylcholine. L'estérification du cholestérol libre est réalisée par l'acyl-CoA cholestérol acyltransférase (ACAT) (Lo et Tso, 2009).

Transport dans le système sanguin

Le transport dans le système sanguin s'effectue *via* d'autres particules spécifiques, les lipoprotéines. Après un repas, l'intestin produit majoritairement des chylomicrons riches en triglycérides (lipoprotéines à apoprotéine B-48, 600 nm environ

Exemplaire d'auteur

pour les particules natives). À noter que les acides gras libres à chaîne courte ou moyenne absorbés sont principalement véhiculés dans le sang (veine porte) *via* l'albumine et ne participent pas à la formation des chylomicrons. L'assemblage des chylomicrons est un processus complexe faisant notamment intervenir une protéine permettant le transfert des différents composants (MTP, *microsomal triglyceride transfer protein*). L'entérocyte produit aussi des lipoprotéines de très faible densité (VLDL, *very-low-density lipoprotein*, à Apo B-48, 30-80 nm) riches en triglycérides. Les lipoprotéines intestinales sont déversées dans le système lymphatique puis dans la circulation sanguine, ce qui se traduit par une augmentation de la triglycéridémie, cholestérolémie et phospholipidémie, appelée lipémie postprandiale. Une lipémie postprandiale de forte amplitude sur une longue durée constitue un facteur de risque élevé de développement de maladies cardiovasculaires (Jackson *et al.*, 2012). Dans la mesure où nous consommons 3 à 4 repas par jour, nous sommes sur 24 heures plus souvent en état de lipémie postprandiale (environ 18 heures) qu'à jeun, et des matrices lipidiques alimentaires permettant une réponse la plus basse possible seraient favorables pour la santé. Les lipoprotéines d'origine intestinale cohabitent dans le sang avec des lipoprotéines d'origine hépatique (VLDL à Apo B-100, et HDL, *high-density lipoprotein* ou lipoprotéines de haute densité) (Jackson *et al.*, 2012). Une lipase endothéliale au niveau des vaisseaux, la lipoprotéine lipase, hydrolyse les triglycérides transportés par les chylomicrons et les VLDL, lesquels sont transformés respectivement en remnants de chylomicrons et en LDL dont la concentration en cholestérol est augmentée, ce qui les rend potentiellement athérogènes si leur épuration est trop lente ; les HDL favorisent l'élimination du cholestérol en réalisant son transport des tissus vers le foie. Un métabolisme lipidique normal se caractérise par des valeurs de paramètres lipidiques à jeun bien établies : triglycéridémie ≤ 1,5 g/l ; cholestérolémie totale ≤ 2 g/l ; cholestérol LDL ≤ 1,6 g/l si pas de facteur de risque cardiovasculaire ou ≤ 1,3 g/l si facteurs de risque ou ≤ 1 g/l si antécédents familiaux ; cholestérol HDL ≥ 0,45 (homme) ou 0,55 (femme) g/l.

Exemplaire auteur

Utilisation cellulaire au niveau de différents organes

Les triglycérides transportés par les chylomicrons sont hydrolysés dans le sang par la lipoprotéine lipase en acides gras libres et glycérol ; les acides gras pénètrent dans les tissus grâce à différents récepteurs membranaires (CD36, FATP) et protéines cytosoliques (FABP spécifiques du tissu) (Lo et Tso, 2009). Ces acides gras sont utilisés :

– par le cœur et les muscles comme substrat énergétique pour produire de l'ATP (adénosine triphosphate) assurant la fonction de l'organe (voie de la β-oxydation) ;

– par le foie pour la biosynthèse de VLDL à Apo B-100 (transport des triglycérides provenant des résidus de chylomicrons captés par le foie et de la néosynthèse hépatique *via* la voie du malonyl-CoA) et celle des HDL (riches en phospholipides assurant le transport réverse du cholestérol des tissus vers le foie) ;

– par le tissu adipeux où ils seront stockés pour réserve énergétique sous forme de triglycérides (globules lipidiques adipocytaires) ;

– par la glande mammaire en période de lactation pour produire les triglycérides des globules lipidiques du lait (1-8 μm de diamètre) afin d'alimenter le nouveau-né ;

– par tous les organes afin d'assurer l'édification des membranes des cellules *via* la production des phospholipides qui doivent contenir principalement des acides gras mono-insaturés (principalement l'acide oléique, C18:1), polyinsaturés (principalement l'acide linoléique, C18:2 n-6, l'acide arachidonique, ARA, C20:4 n-6, et l'acide docosahexaénoïque, DHA, C22:6, n-3) et une quantité raisonnable d'acides gras saturés, pour assurer une bonne fluidité membranaire.

Il est à noter que l'acide oléique est apporté de façon abondante dans notre alimentation et que notre organisme est capable de le produire si nécessaire à partir de l'acide palmitique (C16:0). En revanche, nous ne pouvons pas biosynthétiser l'acide linoléique (LA), précurseur des AGPI de la famille n-6, ni l'acide linolénique (ALA) C18:3 n-3, précurseur des AGPI de la famille n-3. Les acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI-LC) dont nos cellules ont besoin, respectivement l'ARA pour les n-6, et l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et le DHA pour les n-3, sont issus de l'élongation et de la désaturation des deux précurseurs dans notre organisme *via* un système enzymatique commun. Ces AGPI-LC ne seront biodisponibles que *via* un apport équilibré en les deux précurseurs (rapport LA/ALA idéal de 5, voire 4) ou *via* un apport alimentaire direct (ARA, EPA et DHA préformés). La problématique majeure réside dans le fait que notre alimentation actuelle apporte trop d'acide linoléique (12-20 g/j ou plus *vs* des apports nutritionnels recommandés, ou ANC, de 8-5 g/j), alors qu'elle est déficiente en acide linolénique (0,8g/j *vs* un ANC de 2 g/j), soit un rapport LA/ALA de 10 à 20, ce qui favorise la biosynthèse des AGPI-LC n-6 au détriment des AGPI-LC n-3 et déséquilibre le rapport ARA/DHA au niveau de nos cellules, créant des dysfonctionnements possibles au niveau de plusieurs organes ; de plus, le rendement de biosynthèse des AGPI-LC n-3 à partir du ALA est naturellement faible (4-9 % de l'ALA sera transformé en DHA). Les apports nutritionnels conseillés (ANC) en AGPI-LC n-3 ont donc été revus à la hausse en 2010 par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses, 2011) pour des questions de santé et de prévention de maladies cardiométaboliques et neurodégénératives (250 mg de DHA/j au lieu des 120 mg/j pour les ANC de 2001, et 250 mg/j d'EPA chez l'adulte consommant 2 000 kcal/j). Cependant, notre alimentation ne nous permet pas facilement d'atteindre de telles doses.

Exemplaire auteur

Intérêt du contrôle de la biodisponibilité des lipides

L'intérêt de développer des stratégies permettant de réguler la biodisponibilité des lipides chez l'homme, de façon générale ou ciblée pour un lipide donné (par exemple les AGPI-LC n-3, le cholestérol), ne cesse de grandir. On se retrouve confronté à deux types de situations :

– nécessité urgente de développer des stratégies d'amélioration de la biodisponibilité des lipides chez des sujets présentant des insuffisances transitoires ou irréversibles de digestion/absorption/biosynthèse des AGPI-LC (notamment n-3). Les populations concernées sont principalement les nouveau-nés nés à terme ou prématurément en relation avec une insuffisance pancréatique et hépatique transitoire et un besoin très important en AGPI-LC pour le développement (notamment cerveau, poumons, reins, cœur), les sujets présentant une insuffisance irréversible

de production des enzymes gastriques (gastrectomie, dyspepsie liée à l'âge, insuffisance ethnique) et/ou pancréatiques (pancréatite chronique, mucoviscidose, vieillissement), et les sujets déficients en AGPI-LC du fait d'une situation physiologique particulière qui provoque un besoin très élevé (femme enceinte/allaitant, seniors sains) ou atteints de pathologies réduisant la biosynthèse des AGPI-LC à partir des précurseurs (diabètes, déficience cardiorespiratoire, mucoviscidose, maladies de neurodégénérescence) ;

– nécessité de rechercher des stratégies de réduction de la biodisponibilité des lipides chez des sujets présentant un excès pondéral, des hyperlipidémies, des maladies cardiovasculaires liés à une mauvaise consommation quantitative/qualitative des lipides. Le contrôle du poids (réduction de la masse grasse, maintien ou augmentation de la masse maigre), en préventif comme en curatif, est le défi majeur étant donné l'augmentation du nombre d'individus en surpoids au niveau mondial (indice de masse corporelle, ou IMC, supérieur à 25, masse grasse supérieure à 30 % chez la femme et à 20 % chez l'homme) et les complications graves associées (diabète de type 2, hypertension, athérosclérose, insuffisance cardiorespiratoire, insuffisance rénale, neuropathie).

Les différentes stratégies envisageables à travers la création de matrices alimentaires/nutritionnelles spécifiques (aliments dits fonctionnels, produits destinés à la nutrition clinique) sont développées ci-après, et leur intérêt réel discuté.

Exemplaire auteur

⏩ Stratégies de contrôle de la digestion/absorption des lipides

Taille des globules lipidiques et composition de la surface de l'interface lipidique

Les lipides sont des molécules insolubles et leur hydrolyse nécessite la présence de molécules d'eau et de catalyseurs solubles, les lipases. Pour que leur digestion ait donc lieu, les lipides doivent être dispersés sous forme de gouttelettes (ou globules) dans le système aqueux digestif, c'est-à-dire présents sous forme d'émulsions. Les globules sont composés d'un cœur hydrophobe, renfermant les triglycérides et le cholestérol estérifié, stabilisé par une ou plusieurs couches de surface. Cette organisation permet la création d'une interface lipides/eau rendant possible l'action des lipases solubles sur leur substrat insoluble. Les propriétés de cette interface vont moduler l'action des lipases. Les deux propriétés majeures à mettre en avant sont la taille de l'interface (exprimée en m^2/g de lipides), qui est inversement proportionnelle à la taille (ou granulométrie) des globules constituant l'émulsion, et la composition de la surface (mono ou multicouches interfaciales) à laquelle les lipases vont devoir se fixer pour hydrolyser leur substrat. Il existe trois grands types d'émulsions alimentaires : naturelles natives (lait de mammifères), naturelles modifiées par traitement agroalimentaire (lait homogénéisé), artificielles (sauces vinaigrette, substituts de lait pour enfants, émulsions à usage entéral utilisées en nutrition clinique). L'organisation des lipides s'avère différente dans ces trois cas :

– les globules natifs de lait (1-8 μm, diamètre moyen 4 μm) sont composés d'un cœur hydrophobe de triglycérides et de cholestérol estérifié stabilisé par une membrane biologique (membrane du globule lipidique, MGL) constituée d'une première monocouche puis d'une bicouche de phospholipides renfermant des protéines spécifiques stabilisant la structure (butyrophiline, BP) ou à rôle enzymatique (xanthine oxydase, XO) (figure 25.2A) ; la composition en phospholipides (figure 25.2A) et en protéines varie de façon importante qualitativement et quantitativement selon l'espèce de mammifère (Garcia *et al.*, 2012) ;

– une fois homogénéisés (voir chapitre 12), les globules de lait ont une taille réduite (0,3 μm environ) et une enveloppe de surface totalement modifiée (fragment de MGL, micelles de caséines, protéines solubles) ;

– les globules lipidiques artificiels (figure 25.2B) sont constitués d'un cœur hydrophobe renfermant les triglycérides et esters de cholestérol et sont stabilisés grâce à différents types d'émulsifiants qui peuvent être des phospholipides en monocouche uniquement, des monoglycérides et acides gras libres, des protéines ou des polysaccharides.

On se retrouve au final avec des matrices lipidiques ayant une granulométrie (tableau 25.1) et une composition de surface très différentes, et qui vont évoluer différemment dans le tube digestif (état stable, coalescence ou agrégation des globules), ce qui aura des répercussions sur la digestibilité des lipides par les lipases. Les lipides consommés sous forme libre seront émulsifiés dans l'estomac grâce à des composés ayant des propriétés émulsifiantes présents dans le suc gastrique, ou ingérés en même temps lors d'un repas et/ou issus d'un début de digestion dans l'estomac (phospholipides alimentaires, protéines, peptides, glucides) et grâce aux contractions musculaires gastriques ; le degré d'émulsification des lipides (taille des globules) et leur stabilité seront alors dépendants du type et de la quantité des émulsifiants présents (Armand *et al.*, 1994 ; 1996a).

Tout d'abord, la taille des globules lipidiques apparaît comme un paramètre de première importance. En effet, en toute logique « biochimique », plus les lipides sont répartis sous forme de globules de petite taille ($< 1\,\mu$m), plus l'aire de l'interface lipidique est grande et offre ainsi un nombre de sites de fixation plus important aux lipases digestives. Des triglycérides organisés sous forme de petits globules seraient donc plus efficacement hydrolysés par les lipases. Cette hypothèse, testée *in vitro* mais dans des conditions purement biochimiques et non physiologiques (Armand *et al.*, 1992 ; Borel *et al.*, 1994 ; Li *et al.*, 2011a), a été validée chez le sujet sain (Armand *et al.*, 1999) : à composition égale, les triglycérides d'une émulsion entérale pilote présents sous forme de petits globules (taille initiale : 0,7 μm de diamètre ; taille dans le tube digestif : 2-6 μm) sont 2 à 3 fois plus efficacement hydrolysés par la lipase gastrique humaine dans l'estomac et environ 1,6 fois plus par les lipases pancréatiques dans le duodénum par comparaison avec le même type de triglycérides mais présents sous forme de globules de plus grande taille (taille initiale : 10 μm ; taille dans le tube digestif : 8-15 μm) (figure 25.3). Malgré une augmentation de la taille des globules lipidiques de l'émulsion de petite taille dans le tube digestif, l'aire de l'interface lipidique restait significativement plus importante que celle de l'émulsion de 10 μm (2,5-8,2 *vs* 1,3-3,2 m^2/g de lipides), expliquant une lipolyse plus élevée. Ce phénomène a été aussi observé récemment lors d'une étude conduite *in vitro* dans des conditions physiologiques avec des globules lipidiques de matrice naturelle, le

Exemplaire d'auteur

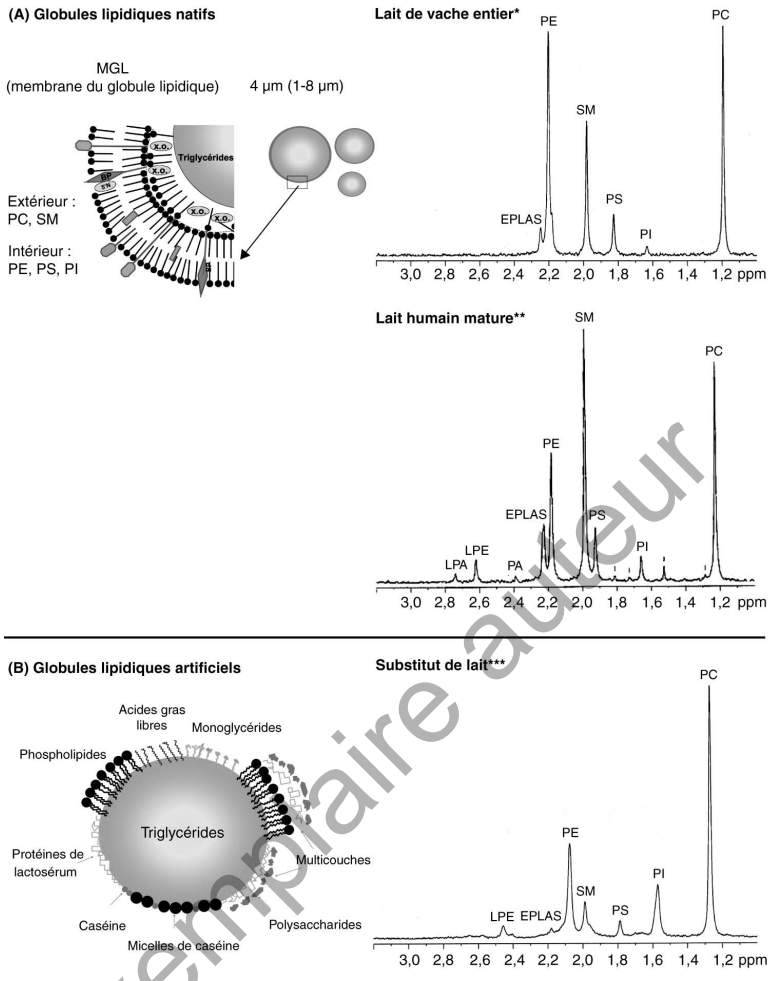


Figure 25.2. Organisation et composition de la surface interfaciale des globules lipidiques de différentes matrices (d'après Garcia *et al.*, 2012).

Les spectres de composition des phospholipides ont été obtenus par RMN (résonance magnétique nucléaire) du phosphore 31 (de haut en bas : lait de vache entier, lait humain mature, substitut de lait Guigoz). PC : phosphatidylcholine ; PI : phosphatidylinositol ; PS : phosphatidylsérine ; SM : sphingomyéline ; PE : phosphatidyléthanolamine ; EPLAS : plasmalogènes de la famille des phosphatidyléthanolamines ; PA : acide phosphatidique ; LPE : lysophosphatidyléthanolamine ; LPA : acide lysophosphatidique.

* Lait de vache entier = PC : 28,7 moles % (60 µg/ml) ; PI : 3,7 % (9,7 µg/ml) ; PS : 10 % (23,3 µg/ml) ; SM : 20 % (44 µg/ml) ; PE : 31,8 % (66 µg/ml) ; EPLAS : 4,9 % (10,2 µg/l).

** Lait humain mature = PC : 24 moles % (65 µg/ml) ; PI : 3,7 % (11,6 µg/ml) ; PS : 8,4 % (23,6 µg/ml) ; SM : 29,3 % (80,5 µg/ml) ; PE : 18,8 % (50,8 µg/ml) ; EPLAS : 11,5 % (29,9 µg/ml) ; PA : 0,3 % (0,9 µg/ml) ; LPE : 2,5 % (3,7 µg/ml) ; LPA : 0,2 % (0,3 µg/ml).

*** Substitut de lait = PC : 40 moles % (144 µg/ml) ; PI : 16,2 % (68,9 µg/ml) ; PS : 3,3 % (12,4 µg/ml) ; SM : 6,6 % (24,7 µg/ml) ; PE : 27 % (95,9 µg/ml) ; EPLAS : 3,5 % (12,3 µg/ml) ; LPE : 3,4 % (7,2 µg/ml).

Exemplaire auteur

Tableau 25.1. Taille des globules lipidiques de différentes matrices.

Matrice	Diamètre moyen (μm)	Références
Matrices naturelles		
Laits natifs		
Humain	5,35 ± 0,30	Favé *et al.*, 2004
Bovin	3,36 ± 1,39	Garcia *et al.*, 2012
Camélidé	1,57 ± 0,42	Garcia *et al.*, 2012
Équidé	1,51 ± 0,37	Garcia *et al.*, 2012
Caprin	2,76 ± 0,07*	Attaie et Richter, 2000
Laits homogénéisés		
Bovin	0,69 ± 0,17	Cheong *et al.*, 2009
	0,35 ± 0,02	Garcia *et al.*, 2013
Caprin	0,58 ± 0,17	Cheong *et al.*, 2009
Matrices artificielles		
Substituts de lait		
Preaptamil	0,46 ± 0,01	Favé *et al.*, 2004
Pregallia	0,37 ± 0,01	Favé *et al.*, 2004
Premodilac	1,83 ± 0,26	Favé *et al.*, 2004
Prenidal	2,72 ± 0,06	Favé *et al.*, 2004
Enfamil	11,21 ± 0,44	Favé *et al.*, 2004
Gallia	3,94 ± 0,26	Favé *et al.*, 2004
Guigoz	2,16 ± 0,35	Favé *et al.*, 2004
Modillac	3,78 ± 1,34	Favé *et al.*, 2004
Nidal	10,51 ± 0,93	Favé *et al.*, 2004
Vinaigrettes		
	0,3-0,6 μm	Chanamai *et al.*, 2000
	20-85 μm	Charles *et al.*, 2000
Émulsions « fonctionnelles »		
Fabuless (Olibra)	0,5-1 μm	Knutson *et al.*, 2010
Émulsions entérales		
Peptijunior 15 %	15,04 ± 1,10	Favé *et al.*, 2004

Moyennes ± SD ou SEM*, ou intervalle de valeurs.

Exemplaire auteur

lait de vache ; la digestion des triglycérides est 2 fois plus efficace pour la fraction des petits globules de lait natif (paramètres initiaux : 1,75 μm, 4,3 m^2/g de lipides) par comparaison avec la fraction constituée de plus gros globules (6,6 μm, 1,6 m^2/g de lipides) en phase gastrique, et est d'environ 30 % supérieure en phase duodénale (voir chapitre 12). La raison d'un impact plus important de la taille des globules lipidiques sur la lipolyse gastrique s'explique par l'« inhibition » de l'activité de la

lipase gastrique dès que les acides gras à longues chaînes générés au cours de la lipolyse atteignent des concentrations de l'ordre de 107-172 μmoles/m^2 d'interface lipidique disponible, suivant le type d'acides gras (Armand *et al.*, 1999 ; 2004 ; Pafumi *et al.*, 2002) ; ces acides gras qui sont sous forme protonée aux pH gastriques ne sont pas libérés en phase aqueuse et restent dans la couche de surface des globules lipidiques, entraînant la formation de « bourgeons » (protubérances) qui piègent la lipase gastrique en surface et l'empêchent d'accéder à son substrat (Pafumi *et al.*, 2002). L'état préémulsifié des triglycérides semble davantage primordial pour l'absorption des AGPI n-3 ; en effet, ces derniers (ALA, EPA et DHA) sont plus efficacement absorbés et relargués au niveau plasmatique (mesure indirecte d'absorption ; + 52, 197 et 126 %, respectivement) chez le sujet sain lorsqu'ils sont consommés, dans le cadre d'un repas complet, sous forme d'un mélange d'huiles émulsifié (43 % d'huile de poisson + 31 % d'huile de bourrache + 26 % d'huile de lin) par comparaison avec le même mélange d'huiles non émulsifié (Garaiova *et al.*, 2007) ; il n'y a en revanche pas de différence dans l'absorption des acides gras saturés, mono-insaturés et polyinsaturés n-6 (acide linoléique). Ceci peut s'expliquer par le fait que la lipase pancréatique est moins efficace pour hydrolyser les liaisons esters impliquant des AGPI n-3 s'ils sont présents en forte proportion, et que la préémulsification pallie ce problème en rendant ces triglycérides plus digestibles.

Exemplaire auteur

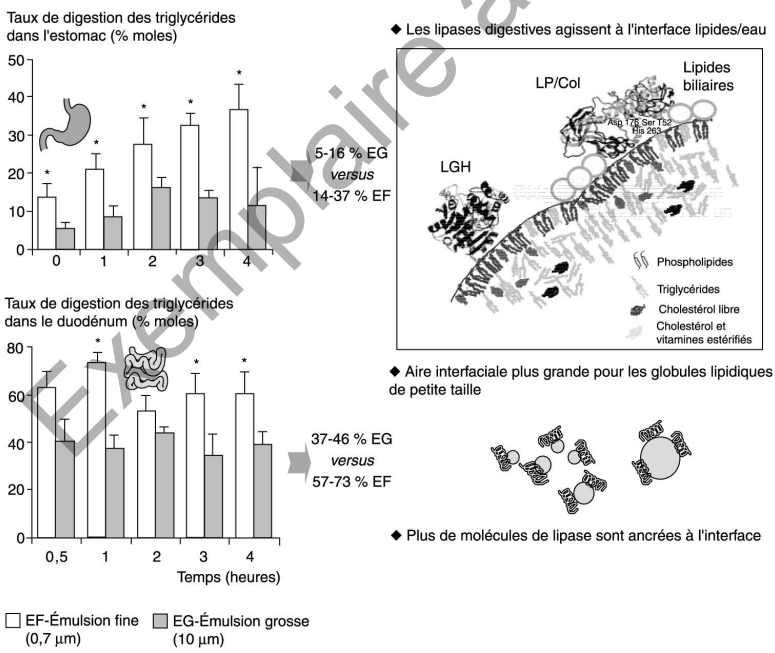


Figure 25.3. Influence de la taille des globules lipidiques d'émulsions à usage entéral sur la digestion des triglycérides dans l'estomac et dans le duodénum chez des sujets sains et mécanismes d'action des lipases digestives gastrique et pancréatique (d'après Armand *et al.*, 1999).

LGH : lipase gastrique humaine ; LP/Col : système lipase/colipase pancréatique. Émulsions de composition identique (seule la granulométrie est différente) apportant pour 500 ml administrés 50 g de lipides (50 % huile d'olive/50 % huile de poisson ; lécithines de soja), 34 g de protéines (caséines et lactosérum), 50 g de glucides ; * : résultats significativement différents ($p < 0,05$).

On peut ainsi supposer que des composés pouvant perturber l'émulsification des lipides dans l'estomac et dans le duodénum vont diminuer le degré de digestion des lipides ; c'est le cas des fibres alimentaires solubles visqueuses (gommes de guar et pectines), dont la présence en milieu gastrique ou duodénal conduit à la formation de globules de grosses tailles (25-45 μm *vs* 7 μm, et 20-35 μm *vs* 18,5 μm, respectivement) et à la diminution de la digestion par la lipase gastrique d'environ 30 % (Pasquier *et al.*, 1996a) et par le système lipase pancréatique/colipase d'environ 20 % (Pasquier *et al.*, 1996b) *in vitro*. C'est aussi le cas de composés extraits du thé vert (notamment les catéchines, des flavonoïdes qui appartiennent à la famille des polyphénols) qui, en perturbant le processus d'émulsification des lipides, réduisent la digestion des triglycérides en phase gastroduodénale d'environ 37 % *in vitro* dans des conditions proches de la physiologie (Juhel *et al.*, 2000).

Cependant, la taille des globules lipidiques n'est pas le seul paramètre physicochimique clé qui gouverne l'efficacité de la lipolyse. En effet, la digestibilité gastrique des triglycérides des globules lipidiques du lait maternel natif (4 μm) est plus efficace (25 % d'hydrolyse à 50 min) que celle des triglycérides de globules artificiels de substitut de lait (0,6 μm, 14 % d'hydrolyse) chez le nouveau-né prématuré (né à 34-35 semaines d'aménorrhée ou SA), à apport lipidique et composition en acides gras proches, et se traduit par une meilleure absorption (figure 25.4) (Armand *et al.*, 1996b).

Exemplaire auteur

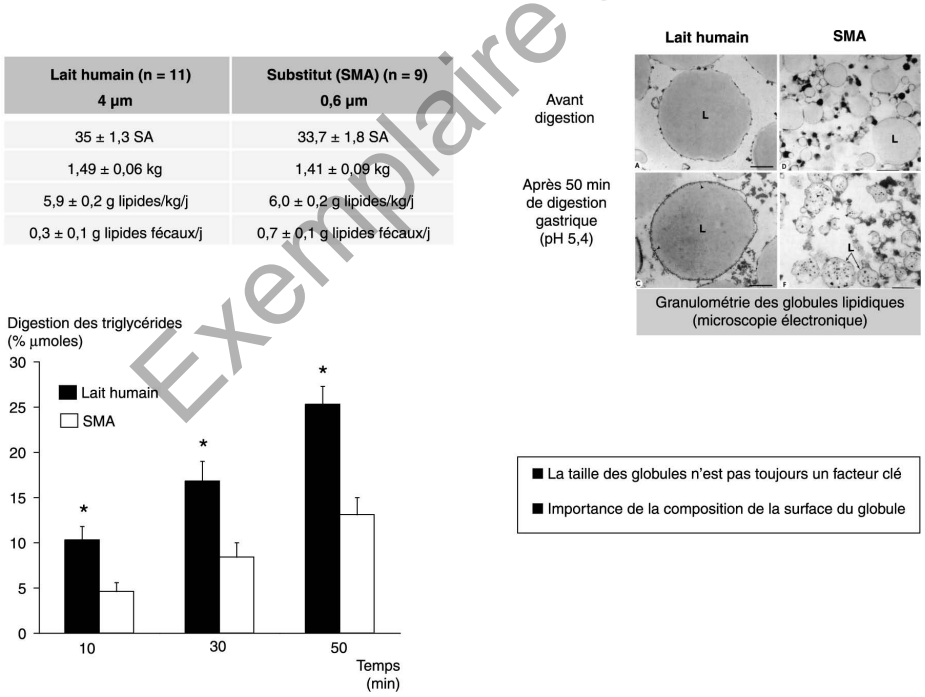


Figure 25.4. Importance de la composition de surface des globules lipidiques dans la digestion gastrique des triglycérides chez le nouveau-né prématuré (globules natifs de lait humain *vs* globules artificiels d'un substitut de lait SMA) (d'après Armand *et al.*, 1996b).

SA : semaines d'aménorrhée (ou âge gestationnel) ; L : globules lipidiques ; échelle : 1 μm.

Tableau 25.2. Liste des principaux ingrédients entrant dans la composition des émulsions « fonctionnelles ».

Type d'ingrédient	Origine	Exemples les plus utilisés
Lipides	Sources animales (liquides ou solides)	Huiles de poisson (foie de morue, menhaden, saumon, thon)
		Graisses de porc, bœuf, poulet
		Graisses laitières
	Sources végétales (liquides ou solides)	Huiles de palme, palmiste, noix de coco, tournesol, colza, maïs, lin, soja, olive
Émulsifiants	Composés tensioactifs (surfactants)	Non ioniques : Tween 20, Tween 60 (E491), Tween 80 (E494), Span 60 ou 80*
		Anioniques : DATEM, CITREM, SSL**
		Cationiques : arginate laurique
		Switterioniques : phospholipides (lécithines, E322)***, poudre cristalline de MG saturés (HSK-A)
	Biopolymères protéiques	Protéines globulaires : protéines de lactosérum (concentrat, ou isolat de β-lactoglobuline ou de lactoferrine), de soja, d'œuf
		Protéines flexibles : caséines (β ou α, caséinates de sodium tels que ALANATE 180), gélatine
	Biopolymères glucidiques	Polysaccharides non ioniques : digestibles (amidon, dextrines) ou non digestibles (agar-agar, galactomannanes, cellulose)
		Polysaccharides anioniques : alginate, pectines, xanthane, carrhagénanes, gomme arabique (non digestibles)
		Polysaccharides cationiques : chitosan (extraction puis modification de la chitine issue de la carapace de crevettes, non digestible)
	Autres biopolymères	Galactolipides

* Tween 20, 60 ou 80 : dérivés polyoxyéthylénés de monolaurate (20) ou de monostérate (60) ou de monooléate (80) de sorbitan ; Span 60 ou 80 : monostéarate ou monooléate de sorbitan.
** DATEM : esters diacétyliques d'acide tartrique de monoglycérides et de diglycérides (émulsifiants ordinairement utilisés en boulangerie et dérivés de l'huile de soja) ; CITREM : esters d'acide citrique de monoglycérides et de diglycérides ; SSL : stéaroyl lactylate de sodium.
*** À noter que le terme « lécithines » est souvent employé pour désigner des phosphatidylcholines mais que la définition exacte tirée du *Codex Alimentarius* est « toute substance contenant plus de 60 % de lipides polaires (différentes classes de phospholipides et glycolipides) et moins de 40 % de lipides neutres (triglycérides et stérols) ».

Exemplaire auteur

On peut supposer que l'organisation particulière de la surface des globules lipidiques du lait, avec ses trois couches de phospholipides de classes différentes ainsi que la présence de protéines spécifiques plus ou moins liées aux phospholipides (figure 25.2A), peut influer sur la fixation des lipases à l'interface par l'intermédiaire des charges de surface et d'interactions spécifiques phospholipides/lipases. Ainsi, la composition de l'interface, c'est-à-dire la nature des molécules présentes à la surface du cœur de triglycérides, constitue un autre paramètre clé dans la biodisponibilité des lipides. Cet aspect a été récemment étudié dans la digestibilité des triglycérides de lait de vache natif (présence de la MGL) par comparaison avec du lait de vache homogénéisé (perte partielle de la MGL remplacée par des micelles de caséines/protéines de lactosérum), et met aussi en avant l'importance des phospholipides et l'effet modulateur des protéines laitières (voir chapitre 12).

En résumé, à composition strictement égale, une émulsion constituée de globules lipidiques de petite taille verra ses triglycérides plus efficacement digérés qu'une émulsion constituée de globules lipidiques de plus grosse taille. Mais dès que la composition de surface des globules lipidiques varie, le facteur clé n'est plus forcément la taille des globules mais la nature des molécules présentes à la surface et donc à l'interface lipides/eau. Ces dernières années, une multitude de travaux utilisant principalement des modèles de digestion *in vitro* ont porté sur la mise en place de nouveaux types d'émulsions avec comme objectif principal de contrôler la digestion des lipides en ciblant plus spécifiquement la composition de surface des globules lipidiques (équipe de J. McClements aux États-Unis, équipe de Y. Singh en Nouvelle-Zélande, équipe de C. Bisset et T. Wooster en Australie, équipes de T. Foster, A. Mackie et P. Wilde au Royaume-Uni, équipe de M. Armand en France), comme reporté dans deux revues (Singh *et al.*, 2009 ; Golding et Wooster, 2010). Ces émulsions peuvent être fabriquées avec différentes sources de triglycérides (animales, végétales ; liquides, solides ou mixtes) et d'émulsifiants (agents tensioactifs, protéines, polysaccharides), comme indiqué dans le tableau 25.2, et présentent de ce fait des propriétés spécifiques les rendant « fonctionnelles ».

Les différents types d'émulsions « fonctionnelles » pour lesquelles la digestibilité/absorption des triglycérides a été testée à ce jour sont les émulsions dites conventionnelles, les émulsions multicouches, et des gouttelettes lipidiques encapsulées dans une matrice hydrogel (tableau 25.3).

Dans le cadre des **émulsions conventionnelles** (type huile-dans-l'eau), les gouttelettes lipidiques sont dispersées en milieux aqueux et stabilisées par des molécules à propriété émulsifiante de nature lipidique (phospholipides, monoglycérides, acides gras libres, utilisés séparément ou en association) ou protéique (protéines de lait, protéines de soja), glucidique (polysaccharides non digestibles tels que l'alginate, les carraghénanes, le chitosan), ou glucidolipidique (galactolipides), voire des composés tensioactifs de synthèse (Tween, Span, DATEM, SSL : stéaroyl lactylate de sodium). La granulométrie de ces émulsions varie de 0,1 à 100 μm, l'épaisseur de la couche de surface interfaciale est de 1 à 50 nm et cette dernière porte une charge positive, négative ou neutre suivant le type et la quantité d'émulsifiant choisis. Ce choix s'avère crucial en fonction de l'objectif recherché.

Certaines classes de phospholipides (lysophosphatidylinositol, certains types de lysophosphatidylcholines suivant leur profil en acides gras, certains types d'acides

Exemplaire auteur

Tableau 25.3. Types d'émulsions à composition interfaciale spécifique testées en digestion/absorption.

Type d'émulsion	Description	Composition de la surface interfaciale	Référence
Conventionnelles	Huile-dans-l'eau Gouttelettes lipidiques dispersées en phase aqueuse et stabilisées par des agents émulsifiants	Phospholipides	Armand *et al.*, 2012 ; Armand et Pieroni, 2009 ; Favé *et al.*, 2007 ; Favé *et al.*, 2008 ; Golding *et al.*, 2011 ; Mun *et al.*, 2007 ; Tsuzuki *et al.*, 2004
		Tensioactifs artificiels : Tween 60, Span 80, SSL	Golding *et al.*, 2011 ; Marciani *et al.*, 2007 ; Mun *et al.*, 2007
		Protéines : caséinates de sodium ou protéines de lactosérum (β-lactoglobuline, lactoferrine), protéines de soja	Golding *et al.*, 2011 ; Li *et al.*, 2012 ; Mun *et al.*, 2007 ; Nik *et al.*, 2011 ; Singh et Sarkar, 2011
		Galactolipides	Knutson *et al.*, 2010
Multicouches	Huile-dans-l'eau Superposition de plusieurs couches en surface des gouttelettes lipidiques	Deux couches d'émulsifiants : lécithines-chitosan ; lécithines/oléosines-carraghénanes ; β-lactoglobuline-alginate	Klinkesorn et McClements, 2009 ; Li *et al.*, 2011b ; Li *et al.*, 2012 ; Mun *et al.*, 2006 ; Park *et al.*, 2007 ; Wu *et al.*, 2012
		Trois couches : lécithines-chitosan-pectine ; β-lactoglobuline-alginate-calcium ; β-lactoglobuline-alginate-chitosan	Li *et al.*, 2011b ; Li *et al.*, 2012 ; Mun *et al.*, 2006
Matrice hydrogel	Gouttelettes lipidiques encapsulées dans une substance susceptible de se gélifier	Monoglycérides + SSL	Marangoni *et al.*, 2007
		Billes d'alginate de calcium	Li *et al.*, 2011b ; Li *et al.*, 2012

Exemplaire auteur

lysophosphatidiques, la phosphatidyléthanolamine enrichie en DHA) s'avèrent des *boosters* de l'action des trois lipases digestives majeures (lipase gastrique, système lipase/colipase pancréatique, CEL/BSSL) et permettent d'augmenter la digestion des triglycérides émulsifiés (trioléine 3 %, phospholipides 0,5 %) d'un facteur 1,5 à 8 *in vitro* dans des conditions mimant la physiologie digestive (Armand *et al.*, 2012 ; Armand et Pieroni, 2009 ; Favé *et al.*, 2007 ; 2008) ; d'autres types de phosphatidylcholines, la sphingomyéline et certains types de phosphatidyléthanolamines ont en revanche un effet « réducteur » (Armand et Pieroni, 2009 ; Favé *et al.*, 2007). D'autres travaux utilisant une quantité plus importante de phospholipides (rapport molaire triglycérides/phospholipides de 0,2/0,3) rapportent un effet inhibiteur des lysophosphatidylcholines sur l'action de la lipase pancréatique (Tsuzuki *et al.*, 2004).

La nature et la quantité des protéines utilisées comme émulsifiant ont probablement aussi un impact important. Les triglycérides d'huile de maïs émulsifiés avec du caséinate de sodium (émulsion de 0,54 μm) ou des protéines de lactosérum (isolat, β-lactoglobuline pure ou lactoferrine pure) (émulsion de 0,44 μm) avec un rapport massique huile/émulsifiant de 5/1 sont digérés *in vitro* par la lipase pancréatique en présence de sels biliaires avec la même efficacité (environ 250-300 μmoles d'acides gras libérés/2 h) et de façon supérieure à une émulsion huile/lécithines (0,86 μm) (environ 150 μmoles d'acides gras libérés/2 h) (Li *et al.*, 2012 ; Mun *et al.*, 2007 ; Singh et Sarkar, 2011). Cependant, l'absence de protéases pancréatiques et le type d'extrait biliaire utilisé dans le milieu réactionnel, plus l'absence préalable d'une phase gastrique (notamment absence de pepsine) ne permettent pas de conclure sur la supériorité des protéines de lait comme agents émulsifiants améliorant la digestibilité des lipides. En effet, la protéolyse des caséines et des protéines de lactosérum par la pepsine dans l'estomac puis par la trypsine/chymotrypsine dans l'intestin grêle, ainsi que le déplacement des protéines de l'interface par les sels biliaires de la bile humaine (nature et concentration de 8-15 mmoles/l, souvent différentes de ce qui est utilisé *in vitro*), joueront un rôle critique dans la stabilité et de ce fait la digestibilité de ce type d'émulsion. Ainsi, une émulsion huile-protéines de soja (1,5 % de protéines) sera mieux lipolysée de 30 % en milieu gastrique (acide, pepsine) puis duodénal complet (pancréatine apportant toutes les enzymes pancréatiques, y compris lipases et protéases ; sels biliaires) qu'une émulsion huile-protéines de lactosérum du fait d'une meilleure stabilité en phase gastrique (sensibilité plus faible à la pepsinolyse) et duodénale (déplacement moins rapide des protéines de soja de l'interface par les sels biliaires) *in vitro* (Nik *et al.*, 2011). D'autre part, la phase gastrique joue un rôle très important dans l'évolution de la structure de l'émulsion et va conditionner la digestion finale dans le duodénum : ainsi la digestion *in vitro* en phase duodénale complexe (pancréatine, 12 mmoles/l de sels biliaires, 0,75 mmoles/l de phospholipides, pH 6,8) d'une huile de soja émulsifiée par des phospholipides (20 % huile/1,2 % phospholipides ; 0,30 μm initial) est plus efficace après 15 et 30 minutes (+ 37 % et + 25 %) que celle d'une huile de colza émulsifiée par un mélange de protéines de lactosérum (20 % huile/1 % protéines ; 0,45 μm initial) après incubation au préalable dans une phase gastrique simulée (acide, pepsine, lipase fungique, pH 1,9) (Golding *et al.*, 2011). Les auteurs expliquent ce résultat par une évolution différente de la structure de l'émulsion lors de l'incubation en phase gastrique (globules lipidiques de 10 μm pour l'émulsion stabilisée par des phospholipides et agrégats/floculats de 30 μm pour celle stabilisée par les protéines de lactosérum).

La digestibilité par les lipases des émulsions conventionnelles pour lesquelles l'agent émulsifiant est de nature glucidique seule (dextran, chitosan) n'est pas référencée dans la bibliographie.

L'emploi de tensioactifs particuliers (Tween, Span, SSL) revêt aussi un intérêt dans la conception d'émulsions conventionnelles pour un devenir digestif ciblé. L'utilisation de Tween 20 permet d'obtenir une émulsion de petite taille (0,37 μm) mais qui sera moins digérée (150 μmoles d'acides gras libérés/2 h) par la lipase pancréatique *in vitro* que des émulsions stabilisées par des protéines de lait (250 μmoles/2 h) (Mun *et al.*, 2007). Une émulsion contenant 20 % d'huile de colza et 1 % de SSL (0,4 μm) est 63 %, 60 % et 44 % moins lipolysée après 15 minutes, 30 minutes et 3 heures de

Exemplaire auteur

digestion duodénale complexe (pancréatine, sels biliaires 12 mmoles/l, pH 6,8) après incubation préalable de 2 heures en condition gastrique complexe (pH 1,9, pepsine, lipase fungique) par comparaison avec une émulsion huile de soja/phospholipides (20 %/1,2 %, 0,3 μm), alors qu'une émulsion huile de colza/Tween 80 (20 %/1 %, 0,6 μm) sera lipolysée à des taux similaires à cette dernière (Golding *et al.*, 2011). L'effet spécifique du SSL sur la forte réduction de la digestion des triglycérides par les lipases peut s'expliquer par l'association de plusieurs phénomènes suggérant une fixation à l'interface et une action des lipases moins efficace :

– une évolution particulière de la structure de l'émulsion avec SSL en phase gastrique (une coalescence forte et rapide des globules lipidiques, 20 μm) qui reste telle quelle en phase duodénale, alors que l'émulsion avec Tween 80 reste stable et que l'émulsion avec phospholipides grossit plus lentement jusqu'à atteindre environ 8 μm dans l'estomac ;

– des charges de surface différentes en phase gastrique (+ 20 mV *vs* 0 et + 5 mV pour l'émulsion avec Tween 80 et avec phospholipides, respectivement) et en phase duodénale (– 70 mV *vs* – 30 mV et – 20 mV).

L'intérêt d'une émulsion huile/SSL reste cependant mitigé au regard des effets sur l'absorption des lipides chez le sujet sain évaluée par mesure de l'apparition des triglycérides au niveau du sang après ingestion. En effet, ce type d'émulsion induit une augmentation de la triglycéridémie beaucoup plus forte après 3 heures (1,52 mmoles/l) et qui reste plus élevée jusqu'à 6 heures (1,25 mmoles/l) par comparaison avec une émulsion huile/phospholipides (1,26 mmoles/l à 3 h, 0,8 mmoles/l à 6 h) (Golding *et al.*, 2011). D'autres données plus probantes quant à l'intérêt d'utiliser ces tensioactifs sont issues d'une autre étude conduite chez l'homme : le comportement d'une émulsion conventionnelle stable dans un environnement acide (huile d'olive/Tween 60, taille initiale 3,6 μm), par comparaison avec une émulsion de même granulométrie initiale mais instable (huile d'olive et Span 80) et qui « casse » rapidement après l'ingestion dans l'estomac (séparation des phases huile et eau), a pu être suivi dans l'estomac de sujets sains grâce à l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Les triglycérides de l'émulsion conçue pour être stable jusqu'à une acidité de 1 mmole/l d'HCL sont probablement plus efficacement digérés par la lipase gastrique, comme en témoigne une élévation deux fois plus importante de la concentration de la cholécystokinine (CCK) plasmatique, suggérant une arrivée importante d'acides gras libres au niveau duodénal activateurs de la sécrétion de cette hormone (Marciani *et al.*, 2007) ; le ralentissement de la vidange gastrique qui s'ensuit (45 % à 65 % plus lente à 30 minutes et après 4 heures, respectivement, et concentration en lipides dans l'estomac 3 fois plus élevée sur 4 heures) permettra de réguler de façon continue l'arrivée des lipides dans le duodénum où la suite de la digestion devrait être aussi plus efficace, avec une absorption duodéno-jéjunale optimale, en parallèle d'une stimulation de la sécrétion de lipases pancréatiques et de bile par la CCK (Marciani *et al.*, 2007).

Une digestion plus lente des lipides semble aussi être obtenue avec une émulsion huile de palme (42 %)-galactolipides (Olibra), commercialisée sous le nom de Fabuless™ et constituée de globules lipidiques de petite à très petite taille (1-0,5 μm) (tableau 25.1). De plus, la formation de cristaux d'acides gras saturés et de galactolipides au niveau duodéno-jéjunal ralentit l'absorption et active le frein iléal (car présence de lipides non absorbés), diminuant le transit gastro-intestinal et stimulant la sécrétion d'hormones

Exemplaire auteur

à effet satiétogène (Knutson *et al.*, 2010). Ce phénomène réduirait la prise alimentaire (de 20 à 30 %) chez l'homme sain, en surpoids et obèse, dès l'ingestion à court terme de 2 à 6 g d'Olibra par jour sous forme de yaourt ; il contribuerait au maintien de la perte de poids (plus spécifiquement à la perte de masse grasse) et à l'augmentation de l'énergie pour le métabolisme de base chez des patients en surpoids ou modérément obèses (IMC 25-32) sur 18 semaines de consommation. Cependant, sur 11 études conduites chez l'homme, 6 montrent des effets bénéfiques, 3 des effets modérés et 2 aucun effet. Les effets bénéfiques d'Olibra semblent être variables suivant les autres composantes du repas, les quantités consommées et la forme de consommation, ainsi que le type de population étudié.

Les **émulsions multicouches** sont fabriquées par ajouts successifs de biopolymères de charges opposées aboutissant à une superposition de différentes couches qui sont au nombre de deux, trois, voire plus (exemples dans le tableau 25.3 et figure 25.2B). Le type, la concentration, l'ordre d'ajout et les conditions d'assemblage des différents émulsifiants permettent de créer des émulsions lipidiques avec une interface très contrôlée (composition, structure, charge, épaisseur, perméabilité aux enzymes, sensibilité à l'environnement du tube digestif) (McClements et Decker, 2009). Ainsi, l'intégrité des multicouches interfaciales peut être maximale (faible déplacement des émulsifiants par les substances tensioactives présentes dans le tube digestif — molécules alimentaires ou de fluides biologiques —, stabilité aux changements de forces ioniques et aux pH, non dégradables par les enzymes du tube digestif) ou minimale suivant l'impact recherché. La perméabilité de ces multicouches est aussi un facteur important car elle va conditionner la pénétrabilité des lipases ; même si les multicouches restent intégrées autour des globules lipidiques, la digestibilité des triglycérides encapsulés dans le cœur du globule va dépendre de la capacité des lipases à accéder à leur substrat. La perméabilité des multicouches va dépendre de leur porosité et des interactions électrostatiques entre les lipases et les couches successives de biopolymères, modifiables selon la force ionique et le pH dans les différents compartiments du tube digestif. Il est ainsi possible de concevoir des émulsions multicouches de forte intégrité et non pénétrables (insensibilité aux changements de forces ioniques et de pH) pour lesquelles les lipides ne seront pas digérés, et inversement. Plusieurs émulsions de ce type ont été testées *in vitro* (Klinkesorn et McClements, 2009 ; Li *et al.* 2011b ; 2012 ; Mun *et al.*, 2006 ; Wu *et al.*, 2012) et quelques-unes *in vivo* (Li *et al.*, 2012 ; Park *et al.*, 2007).

Une émulsion binaire d'huile de maïs (3 %)-lécithines (0,57 %)-chitosan (0,06 %) (agrégats) est moins digérée d'environ 86 % qu'une émulsion ternaire huile de maïs (3 %)-lécithines (0,27 %)-chitosan (0,06 %)-pectine (0,4 %) (– 26 mV, 3 μm) et qu'une émulsion unicouche conventionnelle d'huile de maïs (3 %)-lécithines (0,97 %) (– 39 mV, 0,46 μm) *in vitro* par la lipase pancréatique en présence d'un extrait biliaire de porc (pH 7, 2 h, 37 °C) (Mun *et al.*, 2006). Ce résultat est lié à une agrégation importante des globules lipidiques (> 0,1 mm, charge non mesurable) en phase digestive pour l'émulsion binaire, alors que les globules de l'émulsion conventionnelle évoluent vers 1,3 μm (– 51 mV) et sont donc plus digestes ; les globules lipidiques de l'émulsion ternaire évoluent vers 1-2 μm (– 38 mV) du fait du détachement d'une grande partie du chitosan et de la pectine (formation d'un complexe chitosan-biopolymère anionique pectinique), ce qui les rapproche de la composition des globules lipidiques de l'émulsion unicouche et les rend plus digestes. Cet intérêt du chitosan pour réduire la digestibilité des lipides a été étudié

Exemplaire auteur

plus en détail en faisant varier la concentration et le poids moléculaire. L'emploi d'une émulsion binaire d'huile de poisson (5 %)-lécithines (1 %)-chitosan permet de réduire la digestion des triglycérides de 33 à 67 % *in vitro* à 37 °C (pH 2, 1 h sans enzymes gastriques, puis 2 h à pH 5,3 en présence de lipase pancréatique, suivi par une incubation finale à pH 7,5 pendant 2 h) en fonction de la concentration de chitosan (de 0,05 à 0,3 %) et indépendamment du poids moléculaire (120, 250 et 342) (Klinkesorn et McClements, 2009). Il est probable que la fixation de la lipase à l'interface recouverte de chitosan ne soit pas modifiée du fait de la conservation d'une charge électrostatique négative de l'émulsion dans le milieu de digestion (potentiel zêta de – 20 à – 10 mV *vs* – 30 mV pour l'émulsion huile-lécithines), mais qu'en revanche son accessibilité aux triglycérides soit limitée (imperméabilité interfaciale forte). Le fait qu'une partie des triglycérides soit tout de même lipolysée malgré la présence de la couche de chitosan s'explique par l'hydrolyse d'une fraction du chitosan par la lipase pancréatique, ce qui pourrait limiter l'efficacité du chitosan *in vivo*. Effectivement, une étude conduite en chronique sur quatre semaines chez la souris (Park *et al.*, 2007) montre qu'au final plus de 90 % des triglycérides de l'huile de soja sont digérés/absorbés, qu'ils soient apportés sous forme d'émulsion binaire lécithines-chitosan (couche interfaciale épaisse et chargée positivement : + 56 mV avant digestion), sous forme non émulsifiée ou sous forme d'émulsion conventionnelle avec des lécithines (couche interfaciale fine et chargée négativement : – 43 mV), contredisant ainsi les résultats obtenus *in vitro* (Klinkesorn et McClements, 2009 ; Mun *et al.*, 2006). Cela s'explique aussi par l'existence *in vivo* d'une phase buccale puis gastrique antérieures à la phase intestinale, et par la présence de fluides biologiques probablement très différents des milieux utilisés *in vitro*.

L'utilisation de carraghénanes à différentes concentrations dans des émulsions binaires huile de soja (5 %)-phospholipides de soja-carraghénanes (0,05 ; 0,1 ; 0,2 ; 0,4 %, *vs* 0 %) diminue la digestibilité des triglycérides d'environ, respectivement, 39, 54, 58 et 87 % en milieu duodénal (pH 7, sels biliaires purs et pancréatine, 2 h à 37 °C) après une incubation préalable en phase gastrique simulée (pH 2, pepsine, 1 h, 37 °C) (Wu *et al.*, 2012). Les mécanismes avancés sont un encombrement stérique à l'interface empêchant la fixation des lipases et/ou une évolution de structure des globules lipidiques vers un état de floculation moins bénéfique pour l'hydrolyse. L'efficacité n'a pas été testée *in vivo*.

Suivant le système de multicouches utilisé, les concentrations en calcium dans le milieu sont essentielles. En effet, une émulsion binaire (huile de maïs 0,33 %, β-lactoglobuline 0,033 %, alginate 0,033 %, 0,17 μm) et une émulsion ternaire (huile de maïs-β-lactoglobuline-alginate-chitosan 0,1 %, 1,3 μm) sont digérées de la même façon qu'une émulsion conventionnelle (huile de maïs-β-lactoglobuline, 0,18 μm) par la lipase pancréatique en présence d'extrait de bile de porc à pH 7 en 30 minutes (55-60 %) en présence de 5 mmoles/l de calcium. Le non-impact des multicouches interfaciales s'explique par le fait que les couches d'alginate et de chitosan se détachent dans ces conditions. En revanche, si la concentration de calcium est de 20 mmoles/l, le profil de digestion est différent avec une lipolyse à 30 minutes maximale (95 %) pour le système unicouche, de 60 % pour le système ternaire, et de 40 % pour le système binaire. Ces résultats s'expliquent par la formation d'interactions fortes entre l'alginate et le calcium environnant dans le système binaire formant un gel qui interfère négativement avec la digestion, alors que les

Exemplaire auteur

sels biliaires déplacent plus facilement une partie de l'alginate et du chitosan dans le système ternaire (Li *et al.*, 2011b). L'intérêt de l'utilisation d'alginate et de calcium dans des émulsions multicouches a été confirmé très récemment par une étude en aiguë chez le rat ; une émulsion ternaire pour laquelle le calcium maintient la couche d'alginate autour du globule lipidique (huile de maïs 5 %, β-lactoglobuline 0,5 %, alginate 0,5 %, calcium 0,075 %, agrégats des globules *via* les molécules de calcium de 200 μm) est beaucoup moins digérée (– 74 %) qu'une émulsion binaire (huile de maïs 5 %, β-lactoglobuline 0,5 %, alginate 0,5 %, 4,66 μm), elle-même moins efficacement digérée (– 51 %) qu'une émulsion conventionnelle (huile de maïs 5 %, β-lactoglobuline 0,5 %, 0,36 μm), conduisant à une réduction du taux d'absorption des lipides de 91 et 80 % respectivement (Li *et al.*, 2012).

L'**encapsulation des lipides dans des matrices hydrogel** (gouttelettes lipidiques dans un réseau gélifié) semble être un autre procédé intéressant pour réduire considérablement la digestion/absorption des lipides. Ces systèmes de gels hydratés autour des globules lipidiques sont stables dans des milieux contenant jusqu'à 70 % d'eau. Des billes d'hydrogel (480-530 μm de diamètre) remplies de lipides sont obtenues par exemple par mélange, selon un protocole bien précis, d'une émulsion huile de maïs (5 %)-β-lactoglobuline (0,5 %) avec une solution d'alginate à 2 % et le tout introduit avec une seringue dans une solution de chlorure de calcium à 10 %. Ces billes permettent de réduire fortement l'accessibilité des triglycérides aux lipases et de ce fait le rendement de digestion (réduction d'environ 93 % de digestion intestinale *in vitro* comme *in vivo*) et d'absorption (– 98,5 % chez le rat) des lipides par comparaison avec une émulsion conventionnelle (huile de maïs 5 %, β-lactoglobuline 0,5 %, 0,36 μm) (Li *et al.*, 2012).

Exemplaire auteur

Intérêt de la structure des lipides et des leurres lipidiques

Structure des triglycérides

La structure des triglycérides, c'est-à-dire la nature de l'acide gras en position 1, 2 ou 3 (*sn*-1, *sn*-2 et *sn*-3) sur la molécule de glycérol qui constitue le squelette du triglycéride, joue un rôle important dans les étapes de digestion et d'absorption (Favé *et al.*, 2004). En effet, la structure des triglycérides des huiles conditionne leur degré d'émulsifiabilité (taille des globules lipidiques) qui augmente avec le nombre d'atomes de carbone et davantage avec le degré d'insaturation (par exemple l'huile de carthame, riche en AGPI, donnera des globules lipidiques de plus petite taille que l'huile de coco, riche en acides gras saturés) ; une corrélation négative semble plus particulièrement exister entre ces deux paramètres et la taille que les globules lipidiques vont acquérir dans le tractus digestif, puisqu'une émulsion fine de trioléine (diamètre initial 0,8 μm) évolue vers une plus grosse taille (13-19 μm) dans l'estomac et le duodénum par comparaison avec une émulsion d'huile d'olive/huile de poisson (diamètre initial 0,7 μm, évolution de la taille vers 2-6 μm) (Favé *et al.*, 2004). D'autre part, la vitesse et le rendement de lipolyse dépendent du type d'acide gras présent au niveau des positions spécifiques de coupure pour la lipase gastrique (*sn*-3) et pour le système lipase/colipase pancréatique (*sn*-1 et *sn*-3), les acides gras à courte ou moyenne chaîne étant libérés plus rapidement que ceux à longue chaîne. Enfin, il est reconnu que l'absorption des acides gras est plus efficace lorsqu'ils sont

en position *sn*-2. En effet, en présence d'une forte concentration de cations divalents (calcium ou magnésium, apport de 2 % chez le rat ou de 2 g/j chez l'homme), les acides saturés, palmitique (C16:0) et stéarique (C18:0), positionnés en *sn*-1 et *sn*-3, auront plus facilement tendance à former des savons insolubles et non absorbables par interaction avec ces cations, une fois libérés par les lipases, en condition de pH alcalin intestinal, qu'à se solubiliser dans les micelles mixtes de sels biliaires et les vésicules (taux d'absorption réduit à 37 % chez le rat) ; en revanche, leur taux d'absorption sera amélioré si ces acides gras sont positionnés en *sn*-2 car ils seront absorbés directement sous forme de 2-monoglycérides. De façon générale, à type d'acide gras égal, la forme 2-monoglycéride est plus efficacement absorbée que la forme acide gras libre. C'est ainsi que les triglycérides du lait humain (70 % des C16:0 et C18:0 en *sn*-2) sont plus digestes pour le nourrisson que ceux du lait de vache (40 % des C16:0 et C18:0 en *sn*-1 et *sn*-3). À noter que l'intérêt santé de l'acide gras en position *sn*-2 s'avère nul si dans le tractus digestif le 2-monoglycéride s'isomérise en 1- ou 3-monoglycéride, car la liaison ester pourra alors être coupée par les lipases digestives (Couëdelo *et al.*, 2012). Toutes ces observations ont conduit à la synthèse de triglycérides dits « structurés » (aliments fonctionnels), c'est-à-dire des familles de triglycérides dont la structure a été modifiée par interestérification, chimique ou enzymatique, de matières grasses végétales et/ou animales, soit pour améliorer soit pour réduire la biodisponibilité d'un acide gras donné. On trouve ainsi :

– le Bétapol®, triglycérides pour lesquels les acides gras saturés à longues chaînes sont positionnés en *sn*-2 et qui entrent dans la fabrication de plusieurs substituts de lait pour une meilleure digestibilité chez le nourrisson et l'enfant ;

– des triglycérides de synthèse comportant en *sn*-1 et *sn*-3 des acides gras à chaîne moyenne (C10 par exemple) et un acide gras polyinsaturé n-3 en position *sn*-2 (EPA ou DHA), ou des triglycérides obtenus après interestérification de triglycérides à chaîne moyenne et de triglycérides d'huile de poisson (augmentation des AGPI n-3 en *sn*-2 d'un facteur 3). Ces triglycérides permettent d'améliorer l'absorption des AGPI n-3, entraînant une augmentation d'un facteur 2 de leur sécrétion lymphatique et de la biosynthèse des triglycérides par l'entérocyte chez le rat sain ou modèle de malabsorption (+ 57 % et + 102 %, respectivement) (Tso *et al.*, 1999), et améliorent très significativement l'état de santé des sujets après chirurgie abdominale (réduction des complications gastro-intestinales et des infections, amélioration des fonctions rénales et hépatiques) (Favé *et al.*, 2004) ;

– des triglycérides à chaînes moyennes, ou TCM (existants sous forme d'huile, margarine, sachet de poudre, émulsion à boire ou entérale, substituts de lait), principalement utilisés chez les sujets ayant des problèmes de digestion (mucoviscidose, autres cas nécessitant une nutrition clinique) car facilement digérés par les lipases. Ils ne contribuent cependant pas à l'édification des membranes des cellules, ce qui limite leur intérêt ;

– le Salatrim® (Benefat®), triglycérides constitués d'au moins un acide stéarique en position *sn*-1 ou *sn*-3 et d'au moins un acide gras à chaîne courte (acétique, propionique ou butyrique) qui apportent moins de calories du fait d'une diminution du taux d'absorption (5 kcal/g au lieu de 9) (groupe Danisco). Ils ont reçu l'autorisation de mise sur le marché européen au 1er décembre 2003 avec la consigne d'une consommation devant être inférieure à 30 g/j (introduction dans le pain par exemple, en remplacement du beurre de cacao) ;

Exemplaire auteur

– la Caprénine, triglycérides qui comportent des acides caprique et caprylique, et au moins un acide béhénique (C22:0) en positions *sn*-1 et *sn*-3 qui sera donc incomplètement absorbé, conduisant à un apport énergétique réduit (4 kcal/g) (groupe Procter et Gamble). Ce produit a cependant été retiré du marché au milieu des années 1990 suite à des études montrant une légère augmentation de la cholestérolémie chez l'homme.

D'autre part, certains triglycérides particulièrement riches en acides gras saturés auront plutôt tendance à rester sous forme solide dans le tube digestif du fait du fort degré de cristallisation de leurs acides gras à 37 °C (exemples : tripalmitine, huile de coprah, huile de palmiste et de palme, huiles végétales fortement hydrogénées). Cette « cristallinité » des triglycérides dans les globules lipidiques réduit la digestion par les lipases *in vitro* d'environ 45 % pour la tripalmitine solide *vs* liquide (McClements et Decker, 2009). Dans le cas d'une émulsion conventionnelle de type huile de colza dont 25 % hydrogénés-SSL (0,4 μm), la réduction du rendement de lipolyse peut atteindre 20 à 50 % par comparaison avec une émulsion huile de colza-SSL (0,4 μm), suite à une évolution structurale très différente en phase gastro-intestinale (agrégats > 50 μm pour la première et globules qui coalescent pour atteindre 20 μm pour la seconde) ; l'absorption chez l'homme sain, mesurée par l'arrivée des triglycérides au niveau sanguin, s'en trouve diminuée de 24 % (Golding *et al.*, 2011).

Structure des phospholipides

Comme indiqué plus haut, la classe, le profil en acides gras et la quantité de phospholipides entrant dans la composition de la surface du globule lipidique peuvent avoir un effet important sur le degré de digestion des triglycérides par interaction directe avec les lipases. Les phospholipides jouent également un rôle important dans l'absorption des produits issus de la lipolyse. L'hydrolyse des phospholipides (alimentaires et d'origine biliaire) en lysophospholipides par la phospholipase A2 et la CEL dans la lumière intestinale est un prérequis pour une absorption optimale des acides gras et du cholestérol (Lo et Tso, 2009). On peut ainsi légitimement supposer que l'utilisation de phospholipides dont la digestion est réduite (soit par un excès d'apport vis-à-vis des capacités digestives, soit par modification de leur structure les rendant résistants à l'hydrolyse par la PLA2 et la CEL) pourrait permettre de réduire l'absorption des acides gras et du cholestérol, et qu'inversement la formation ou l'utilisation directe de certaines classes de lysophospholipides permettrait d'améliorer le taux d'absorption. Ainsi, la supplémentation en phosphatidylcholine ou en lysophosphatidylcholine (rapport triglycérides/phospholipides de 3/1) augmente l'absorption et la sécrétion lymphatique des triglycérides chez le rat (Favé *et al.*, 2004). D'autre part, les structures vésiculaires (liposomes) représentent des nanoparticules qui sont 4 à 7 fois plus efficaces que les micelles de sels biliaires mixtes pour l'absorption des acides gras en fonction de la classe des lysophospholipides qui les constituent (Mimoun-Benarroch *et al.*, 2011). En revanche, la sphingomyéline, nécessitant la sphingomyélinase intestinale pour être digérée, diminue l'absorption du cholestérol de 85 % chez la souris pour un apport de 205 mg/j, et la phosphatidylcholine apportée à la dose de 1,25 % des lipides totaux ingérés (soit l'équivalent de 0,625 à 1,25 g/j pour l'homme) diminue le taux d'absorption du cholestérol et augmente son excrétion fécale chez la souris recevant un régime riche en graisses (Garcia *et al.*, 2012).

Exemplaire auteur

Les « leurres » lipidiques : sucropolyesters, phytostérols

Des sucropolyesters (ou Olestra) sont utilisés comme substituts acaloriques de matières grasses commercialisés aux États-unis et dans vingt-deux autres pays non européens, sous la marque Olean® depuis 1996. Il s'agit d'esters d'acides gras obtenus par estérification directe des groupements hydroxyle primaires du saccharose par 6 à 8 molécules d'acides gras à chaîne longue, soit saturés pour fabriquer des substituts de matières grasses solides, soit insaturés pour fabriquer des substituts d'huiles. Ce substitut est utilisé pour la fabrication de chips de pomme de terre et autres snacks. Les acides gras d'Olestra ne sont pas libérés par les lipases du tractus digestif car les liaisons esters au niveau du saccharose adoptent une conformation différente de celle présente au niveau du glycérol dans le cadre des triglycérides, et sont non reconnues par les lipases, d'où la non-digestion/absorption quasi totale de ce substitut qui est éliminé dans les fèces. Olestra ne perturbe pas la digestion/absorption des triglycérides présents dans le repas, mais son caractère lipophile interfère avec l'absorption de certains composés lipophiles tels que le cholestérol, les vitamines liposolubles (A, D, E, K) et des composés organochlorés (Jandacek, 2012). Les aliments industriels contenant de l'Olestra sont enrichis en vitamines liposolubles pour contrecarrer tout risque possible de déficience.

Les phytostérols, ou leurs dérivés phytostanols produits naturellement ou industriellement par hydrogénation des phytostérols, sont des lipides (stérols) d'origine végétale dont certaines espèces sont majoritaires (β-sitostérol, campestérol, stigmastérol, sitostanol, campestanol) et d'autres minoritaires (D5-avénastérol, brassicastérol, D7-avénastérol, ergostérol, ergostanol). L'industrie agroalimentaire a mis au point des formes plus spécifiques obtenues par estérification du β-sitostérol ou de stanols extraits des huiles végétales. Ces phytostérols/phytostanols ainsi combinés à un acide gras sont plus facilement incorporables dans certains produits alimentaires à visée « nutrithérapeutique » et dits « fonctionnels » (margarines, sauces à salade, yaourts, préparations lactées). On trouve aussi sur le marché des compléments alimentaires à base de phytostérols/phytostanols estérifiés ou libres. Les stérols/stanols végétaux possèdent une structure chimique proche de celle du cholestérol, stérol d'origine animale (figure 25.5), ce qui fait d'eux des compétiteurs naturels dans l'absorption du cholestérol. En effet, dans la lumière intestinale, les phytostérols/phytostanols ingérés entrent en compétition avec le cholestérol alimentaire et biliaire au niveau de la formation des micelles mixtes de sels biliaires, réduisant ainsi la solubilisation du cholestérol (Armand, 2011). Une seconde compétition intervient au niveau du passage à travers la bordure en brosse de l'entérocyte *via* le transporteur membranaire NPC1L1 qui permet une diffusion facilitée du cholestérol mais aussi des phytostérols/phytostanols. Une fois dans l'entérocyte, les phytostérols/phytostanols réduisent l'activité de l'ACAT, ce qui va diminuer les capacités de transformation de la fraction du cholestérol libre qui aura pu être absorbée en cholestérol ester, forme exportable dans le sang *via* les chylomicrons. Le transporteur ABCG5/ABCG8 (ATP-Binding Cassette G5 et G8 au niveau apical de l'entérocyte) permettra ensuite l'efflux vers la lumière intestinale des phytostérols et phytostanols non estérifiés (ces molécules sont 60 fois moins estérifiables par l'ACAT que le cholestérol) et du cholestérol qui n'aura pas été estérifié par l'ACAT. Le cholestérol non absorbé sera transformé en coprostanol par les bactéries coliques puis éliminé dans les fèces avec les phytostérols/phytostanols.

Exemplaire auteur

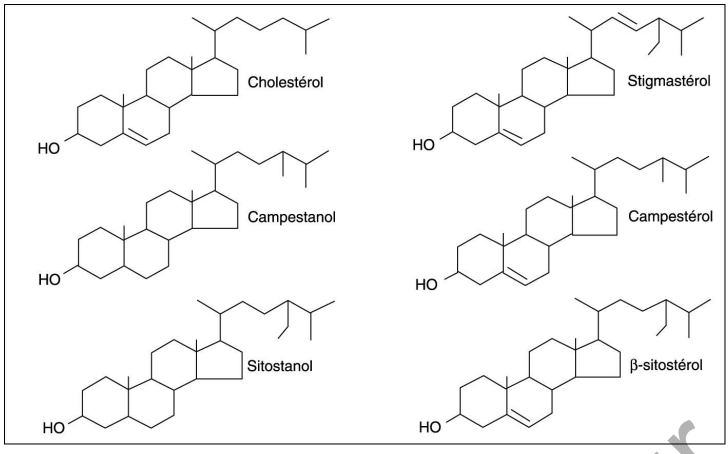


Figure 25.5. Structure chimique des stérols.

Exemplaire auteur

Modulation de la lipémie et autres effets métaboliques

Impact possible de la suprastructure des globules lipidiques

L'impact des émulsions alimentaires naturelles est traité dans le chapitre 12 et dans une revue récente (Raynal-Ljutovac *et al.*, 2011). Les études portant sur l'effet de la suprastructure des globules lipidiques des émulsions artificielles sur la lipémie postprandiale et sur d'autres processus métaboliques sont moins nombreuses et souvent conduites hors contexte de repas complexe (seule l'émulsion test est administrée), ce qui limite les conclusions sur les bénéfices santé, sauf dans le contexte de nutrition clinique où seules des émulsions sont données (nutrition entérale). La granulométrie des émulsions semble avoir un effet. Chez le sujet sain, le pic de lipémie postprandiale est obtenu avec un décalage de 1 heure après administration d'une émulsion conventionnelle huile d'olive/huile de poisson-lécithines de petite taille (0,7 μm) par comparaison avec la même émulsion mais de taille plus grosse (10 μm), suite à une meilleure digestion gastrique et une vidange plus ralentie ; cependant, l'amplitude de réponse sur 7 heures est identique entre les deux émulsions (Armand *et al.*, 1999). La taille des globules lipidiques au niveau duodénal influe sur la triglycéridémie postprandiale et la sensation de faim chez le sujet sain en lien direct avec la digestibilité : une émulsion conventionnelle stabilisée par des phospholipides (0,26 μm) intubée directement au niveau duodénal engendre une triglycéridémie plus élevée de 21 % par comparaison avec des émulsions conventionnelles d'huile de colza-Tween 80 de tailles différentes (30 μm et 170 μm) ; plus les globules lipidiques sont gros, et moins digestibles, et plus la sécrétion d'hormones intestinales contribuant à la suppression de l'appétit et de la prise alimentaire, et à la sensation de satiété, est réduite (– 70 à – 78 % pour la CCK et – 39 à – 46 % pour le peptide YY ; – 33 à – 71 % pour la satiété), alors que la sensation de faim et la prise alimentaire sont augmentées (Seimon *et al.*, 2009). La composition de surface des globules lipidiques peut aussi engendrer des répercussions

métaboliques. Une émulsion conventionnelle huile d'olive-Span 80 qui sera instable en milieu gastrique engendre chez le sujet sain une réponse de lipémie postprandiale d'amplitude moins forte, mais de façon modeste, par comparaison avec une émulsion huile d'olive-Tween 60 stable (Marciani *et al.*, 2009), suite à une vidange gastrique plus rapide et à une digestion/absorption différées au niveau duodénal ; cela s'accompagne d'une diminution modérée des scores de sensation de satiété postprandiale (mesurés par questionnaires) sur 4 heures puis après la prise d'un repas solide pendant 8 heures (Marciani *et al.*, 2009). Il ne semble s'agir que d'un retard de relargage par l'entérocyte puisqu'un pic de triglycéridémie plus élevé est obtenu après l'ingestion du repas solide ; donc au final les lipides sont tout de même libérés dans le sang *via* les chylomicrons. L'entérocyte est connu pour réguler la quantité et le type de lipides relargués dans le sang *via* ses lipoprotéines, car il est capable de stocker pour un laps de temps donné les lipides préalablement absorbés et dispose de plusieurs *pools* utilisables (Jackson *et al.*, 2012) ; ainsi les lipides absorbés même tardivement lors d'un précédent repas peuvent être sécrétés dans les chylomicrons lors du repas suivant. En revanche, l'ingestion en aiguë d'une huile de colza encapsulée dans un système hydrogel, formé de monoglycérides saturés (10 % de monopalmitine et 90 % de monostéarine, commercialisés sous le nom de HSK-A), stabilisée avec le tensioactif anionique SSL, conduit à une très forte atténuation de la réponse de lipémie postprandiale sur 6 heures chez des sujets adultes sains par comparaison avec l'huile non encapsulée (amplitude de la triglycéridémie : 15 *vs* 55 mmoles/l ; amplitude des acides gras libres dans le sang : – 15 *vs* + 20 mmoles/l), s'accompagnant d'une baisse significative de l'insulinémie (amplitude de 9 500 *vs* 12 500 pmoles) mais pas de la glycémie (Marangoni *et al.*, 2007).

Il est à noter que la réponse lipémique postprandiale s'accompagne d'une élévation de la concentration en lipopolysaccharide (LPS) circulant appelée « endotoxémie métabolique ». Cette dernière résulte de la cotranslocation intestinale du LPS endogène (endotoxine), produite par les bactéries Gram négatif de notre microbiote, avec les produits de digestion des lipides alimentaires, suivie d'un cotransport *via* les chylomicrons (Erridge *et al.*, 2007 ; Laugerette *et al.*, 2011). Ainsi, chez le sujet sain, l'endotoxémie plasmatique augmente de 3,4-13,5 pg/ml en basal à 4,7-26,3 pg/ml en postprandial après l'ingestion de toast apportant 50 g de beurre (Erridge *et al.*, 2007), ou de 0,18 unité d'endotoxémie (EU)/ml à 0,35 EU/ml (soit 1,2 EU/ml au niveau des chylomicrons) après l'ingestion d'un repas test apportant 33 g de lipides (Laugerette *et al.*, 2011), soit environ un doublement de la valeur de base. Cette élévation d'endotoxémie métabolique, même modeste, est un catalyseur de la sécrétion d'interleukine 6 et de TNF-α maintenant un niveau d'inflammation systémique dite de « bas-grade » (Cani, 2011). Ainsi, une alimentation chronique riche en lipides (notamment saturés) conduisant à une réponse de lipémie postprandiale forte et durable peut s'accompagner d'une endotoxémie métabolique très élevée — d'autant plus si la proportion des bactéries Gram négatif est augmentée dans le microbiote (cas des sujets obèses) — qui serait responsable d'une plus forte réponse inflammatoire postprandiale. Cette dernière contribuerait à l'état inflammatoire exacerbé chez les sujets obèses et diabétiques de type 2, et à l'augmentation de l'insulinorésistance et des risques d'athérosclérose. Cependant, un lien direct avec le degré d'insulinorésistance

Exemplaire auteur

n'a pas été observé chez les sujets souffrant d'obésité morbide, et leurs valeurs moyennes d'endotoxémie plasmatique basale et en postprandial, après l'ingestion de 50 g de lipides ou au niveau des chylomicrons, sont proches de celles rapportées chez le sujet sain (basal : 0,1-0,2 EU/ml ; postprandial plasmatique : 0,25-0,35 EU/ml ; au niveau des chylomicrons : 0,4 à 0,8 EU/ml) (Clemente-Postigo *et al.*, 2012). Quoi qu'il en soit, il est suggéré que des émulsions lipidiques ayant une suprastructure permettant de limiter la lipémie postprandiale (chylomicrons) devraient aussi permettre de limiter l'endotoxémie postprandiale et de ce fait réduire l'expression d'un grand nombre de médiateurs de l'inflammation postprandiale ainsi que l'activation des cellules endothéliales et des événements précoces d'athérosclérose. La seule étude publiée à ce jour montre que l'endotoxémie métabolique est augmentée d'un facteur 2,3 chez le rat lorsque les lipides sont administrés sous forme non émulsifiée (huile de tournesol) par comparaison avec une émulsion conventionnelle huile de tournesol-lécithines (Laugerette *et al.*, 2011).

Exemplaire auteur

Intérêt de la structure des lipides

Structure des triglycérides

La structure des triglycérides a un impact sur leur métabolisme. Certaines structures de triglycérides auront un effet néfaste sur la lipémie postprandiale. C'est le cas des triglycérides contenant un acide gras saturé à chaîne longue (palmitique, stéarique, arachidique) en position *sn*-2 et qui conservera cette position au sein des chylomicrons ; ces derniers resteront plus longtemps dans la circulation (vitesse d'épuration ralentie), maintenant une triglycéridémie postprandiale prolongée en relation avec une moins bonne activité de la lipoprotéine lipase pour ce type de triglycérides (Favé *et al.*, 2004). D'autres types de triglycérides permettront au contraire de limiter l'amplitude et la durée de la réponse de lipémie postprandiale. C'est le cas des TCM, dont l'utilisation à la dose de 30 g dans un repas test aboutit à une réduction de la triglycéridémie postprandiale totale de 73 % et des chylomicrons de 89 % par comparaison avec l'utilisation de triglycérides à chaînes longues chez le sujet insulinorésistant (Maki *et al.*, 2009) du fait de la non-contribution de la majorité des acides gras à chaînes moyennes (ceux en *sn*-1 et *sn*-3) dans la formation des chylomicrons (passage direct de l'entérocyte vers le foie *via* la veine porte pour servir à la β-oxydation). Les triglycérides particulièrement riches en AGPI-LC n-3 des huiles de poisson (20-34 % des acides gras totaux, ou AGT, principalement EPA et DHA), à condition d'être utilisés en chronique, induisent une réponse lipémique postprandiale trois fois moins forte chez le sujet sain par comparaison avec une huile végétale riche en AGPI n-6 (54 % des AGT) ou en acides gras saturés (36 % des AGT), et permettent de diminuer la triglycéridémie à jeun chez les sujets normaux (baisse de 34-44 %) ou atteints d'hyperlipidémie (Harris *et al.*, 1988) ; cet effet est lié à une diminution de la resynthèse des triglycérides au niveau intestinal et donc à une production moindre des lipoprotéines à Apo B-48, ainsi qu'à une réduction de la production des lipoprotéines à Apo B-100 hépatiques, en relation avec l'inhibition de la voie du malonyl-CoA, molécule clé dans la biosynthèse des triglycérides au sein de ces deux organes. La co-utilisation de TCM et d'AGPI n-3 (émulsion huiles de soja/poisson/TCM-lécithines d'œuf) permet de réduire la

triglycéridémie et la cholestérolémie à jeun de 65 % et 31 %, respectivement, dès 7 jours, avec une baisse modérée de la glycémie (8 %) chez des patients présentant une hyperlipidémie mixte sévère (triglycéridémie à jeun : 4 à 45,6 g/l ; cholestérolémie à jeun : 2,1 à 8,4 g/l) (Hauenschild *et al.*, 2010). Enfin, l'utilisation de 25 % de triglycérides solides au sein d'une émulsion conventionnelle (huile de colza partiellement hydrogénée-SSL *vs* huile de colza-SSL) chez le sujet sain engendre une plus faible amplitude d'apparition du pic des triglycérides après 3 heures (1,15 mmoles/l *vs* 1,52 mmoles/l) et de la réponse totale de la triglycéridémie postprandiale sur 6 heures consécutivement à une réduction de leur digestion et de leur absorption (Golding *et al.*, 2011).

Les 1-3 diglycérides

L'huile de 1-3 diacylglycérols (DAG) obtenue par un procédé enzymatique breveté (huile Econa/Enova, Kao Corporation Japon, DAG > 80 %) a reçu le statut de GRAS (*generally recognized as safe*) en 2000 (innocuité pour une dose de 0,5 g/kg de poids corporel et par jour) et fait partie des FOSHU (*foods for specified health use*). Sa texture et son goût sont identiques à ceux des huiles végétales classiques. L'intérêt de l'utilisation de ces diglycérides particuliers repose sur l'hypothèse que ces lipides auront un métabolisme différent des triglycérides. En effet, les triglycérides sont transformés en 1-2 et 2-3 DAG par les lipases du tractus digestif puis en 2-MG qui est ensuite bien absorbé par l'entérocyte et sert d'amorce pour la resynthèse des triglycérides *via* une monoglycéride acyltransférase spécifique. Un 1-3 DAG sera transformé en 1-MG et 3-MG par les lipases, avec une fraction qui sera transformée en glycérol ; les 1-MG et 3-MG absorbés par l'entérocyte seront moins efficacement utilisés pour la resynthèse des triglycérides due à une affinité très faible de l'enzyme clé pour ces deux MG, avec pour conséquence attendue une diminution du métabolisme intestinal des triglycérides. Cette hypothèse a été confirmée par l'observation d'une baisse de la lipémie postprandiale chez l'homme (8 études positives sur 13) en aiguë, sur le court terme (3 jours à 1 semaine de consommation), ou à plus long terme (2-6 mois) à condition que la prise alimentaire soit suffisante (environ 40 g/j ; effet dose-dépendant) et de façon plus ou moins importante suivant l'état métabolique du sujet (sain, diabétique avec une hypertriglycéridémie installée, insulino-résistant, en surpoids, obèse) (Rudkowska *et al.*, 2005). L'effet bénéfique s'étend aux paramètres lipidiques à jeun (baisse des taux de triglycérides et de LDL-cholestérol), et s'accompagne d'une augmentation de la satiété à court terme (dès 2 jours) et d'une augmentation de la perte de poids en relation avec une perte de masse grasse viscérale chez l'homme sain, en surpoids ou obèse. Les mécanismes d'action principalement décryptés *via* des études chez le rongeur impliquent :

– une diminution de la biosynthèse des triglycérides par l'entérocyte et au niveau hépatique par baisse de l'expression des enzymes impliquées ;

– une stimulation de la β-oxydation des acides gras au niveau mitochondrial et peroxisomal dans l'intestin, le foie (arrivée massive des acides gras issus de la digestion des 1-3 DAG *via* la veine porte) et le tissu adipeux, induisant une augmentation de la satiété et de la dépense énergétique.

Malgré certains résultats modérés, la majorité des travaux réalisés chez l'homme conclut à l'intérêt d'utiliser les 1-3 DAG comme produit de substitution des huiles

Exemplaire auteur

classiques pour améliorer la perte de masse grasse et le métabolisme de façon générale en renfort d'un régime alimentaire adapté. Cependant, la vente de cette huile a été suspendue en septembre 2009 suite à la découverte d'une teneur plus élevée que la normale d'un composé possiblement cancérigène généré au cours du processus de raffinage (esters d'acides gras de glycidol).

Structure des phospholipides

Les phospholipides et sphingolipides peuvent aussi exercer un effet au niveau métabolique. Plusieurs études chez l'animal mettent en avant l'effet bénéfique de classes spécifiques ou de mélanges de phospholipides sur le métabolisme des lipides (Garcia *et al.*, 2012 ; Ohlsson *et al.*, 2010). Un apport de 2 % de l'alimentation en phosphatidylinositol ou en phosphatidyléthanolamine (ce qui représenterait environ 1 g par jour pour l'homme) réduit la cholestérolémie à jeun chez le rat ; la phosphatidylcholine apportée à une dose journalière de 1,25 % des lipides totaux ingérés (soit l'équivalent de 0,625-1,25 g chez l'homme) réduit le taux de cholestérol hépatique chez la souris ; un apport journalier de 1 à 1,5 g de plasmalogènes permet de réduire la quantité de triglycérides et de cholestérol au niveau hépatique chez le rat ; la consommation de sphingolipides (0,2-1 %) pendant 1 mois a un effet hypocholestérolémiant et hypotriglycéridémiant chez un modèle de souris recevant un régime riche en graisse. L'utilisation d'un mélange de phospholipides extraits de lait de vache (2,5 % de l'alimentation) permet de réguler la quantité de lipides au niveau du foie (baisse respectivement de 45 % et de 50 % des triglycérides et du cholestérol hépatiques) et l'hypertriglycéridémie à jeun (baisse d'environ 21 % des triglycérides, du cholestérol et des phospholipides sanguins) chez la souris nourrie avec un régime riche en lipides (21 % de graisse de beurre + 0,15 % de cholestérol) (Wat *et al.*, 2009) ; le même type de régime administré à des souris pendant 2 mois en association avec de l'huile de krill (1,25, 2,5 et 5 %) apportant des phospholipides riches en AGPI-LC n-3 conduit à une diminution significative et dose-dépendante des triglycérides (baisse de 35, 47 et 51 %) et du cholestérol (55, 66 et 71 %) fabriqués par le foie ainsi que de la cholestérolémie (20, 29 et 29 %) et de la glycémie (36, 34 et 42 %) à jeun (Tandy *et al.*, 2009). Les études réalisées chez l'homme sont moins nombreuses et les résultats obtenus sont parfois mitigés suivant la source de phospholipides utilisée et le protocole : la consommation de lécithines de soja s'accompagne d'un effet hypocholestérolémiant (baisse du LDL-cholestérol et augmentation du HDL-cholestérol) par action sur l'axe hépato-biliaire (Mastellone *et al.*, 2000) ; l'utilisation en aiguë d'une formulation laitière enrichie en sphingolipides (700 mg de SM, 180 mg de glucocéramides, 95 mg de gangliosides) dans un contexte de repas test complexe (dont 40 g de lipides) chez des sujets sains n'influe pas sur la lipémie postprandiale mais tend à diminuer la quantité de cholestérol véhiculée par les lipoprotéines riches en triglycérides (Ohlsson *et al.*, 2010) ; la consommation par le sujet sain de 3 g de concentré de phospholipides de lait apportant majoritairement du PC/PE/SM (rapport 0,36/0,34/0,30) pendant 10 jours permet une réduction significative mais modérée du cholestérol sanguin total à jeun (8 %), sans toutefois modifier le rapport LDL/HDL cholestérol (baisse de 5 % des HDL), et se traduit par une augmentation de la sécrétion fécale en sels biliaires (14 %), alors qu'un apport quotidien de 6 g semble moins bénéfique (Keller *et al.*, 2012).

Exemplaire auteur

Les phytostérols

L'effet hypocholestérolémiant des phytostérols est connu depuis les années 1950, et une baisse de 7 à 20 % du cholestérol total sanguin a été observée chez l'homme pour des consommations de 5 à 6 g par jour de β-sitostérol pendant environ 8 mois (Armand, 2011). La diminution de l'apport en cholestérol *via* les chylomicrons induit une augmentation de la synthèse endogène de cholestérol (visible par la mesure du rapport lathostérol/cholestérol) au niveau du foie et parallèlement une augmentation de l'expression des récepteurs cellulaires aux LDL, ce qui favorise la clairance de ces lipoprotéines ; ces deux processus ne se compensent pas, et il en résulte donc une baisse du LDL-cholestérol. Il est possible que d'autres mécanismes soient impliqués car l'effet hypocholestérolémiant est identique si la prise des phytostérols/phytostanols a lieu en une seule dose lors d'un repas ou si cette dose est répartie sur les trois repas de la journée. Une méta-analyse regroupant les données de 84 études chez le sujet adulte indique clairement que la consommation quotidienne de phytostérols/phytostanols entraîne une baisse significative dès 2 à 3 semaines de 10-15 % du LDL-cholestérol de façon dose-dépendante à partir de 1,5 g jusqu'à 3 g (Demonty *et al.*, 2009), sans effet supplémentaire au-delà, et ce, quel que soit l'aliment vecteur utilisé. Cet effet hypocholestérolémiant est observé avec le recul actuel jusqu'à 85 semaines d'utilisation. La triglycéridémie et le taux de HDL-cholestérol ne sont pas modifiés. Les phytostérols semblent aussi efficaces que les phytostérols, avec un intérêt qui paraît supérieur pour les phytostanols à plus long terme ; en effet, ils provoquent une augmentation moindre de la concentration plasmatique en stanols végétaux et sont plus efficaces dans la baisse du LDL-cholestérol au-delà de 2 mois d'utilisation (Armand, 2011). De même, la consommation d'aliments enrichis apportant 1,6 à 2 g/j de phytostérols ou phytostanols permet de réduire le LDL-cholestérol plasmatique de 9 à 10 % chez des enfants hypercholestérolémiques sous traitement diététique (Armand, 2011). Cependant, il est à noter que la consommation régulière de quantités supranutritionnelles de phytostérols se traduit également par :

– une augmentation significative des taux de phytostérols ou phytostanols plasmatiques en fonction du type de molécules ingérées (sitostérol et/ou campestérol, ou stanols correspondant, mais de façon plus modeste). Dans les conditions physiologiques, grâce à l'efflux exercé par ABCG5/ABCG8, le taux d'absorption par l'entérocyte des phytostérols/phytostanols est très faible (1 à 2 % pour le sitostanol et le campestanol, 5 % pour le β-sitostérol et jusqu'à 13 % pour le campestérol), d'où des taux sanguins normaux inférieurs à 10 mg/l. Cependant, une consommation régulière de produits enrichis va s'accompagner d'une augmentation de leur absorption avec élévation des taux sanguins. Il est à noter que dans certains cas d'anomalie génétique rare du transporteur ABCG5/ABCG8, la consommation de phytostérols (majoritairement de sitostérol) se traduit par une absorption accrue et des taux sanguins encore plus élevés principalement de sitostérol (120-400 mg/l) ; cette sitostérolémie ou phytostérolémie a pour conséquence de nombreux dépôts lipidiques vasculaires (athérosclérose précoce) et extravasculaires (xanthomes), ce qui conduit à contre-indiquer la consommation de ces composés chez ces sujets ;

– une diminution du taux sanguin de vitamines et autres micronutriments liposolubles à propriétés antioxydantes (vitamine E, caroténoïdes et notamment

Exemplaire auteur

β-carotène) ainsi que de la vitamine D, en lien en fait avec la diminution du taux de LDL-cholestérol. Après ajustement, seule une diminution du taux de β-carotène sanguin reste significative (8-19 %). Les micronutriments liposolubles ingérés sont absorbés *via* leur solubilisation dans les micelles mixtes de sels biliaires, et la présence d'une grande quantité de phytostérols peut constituer un obstacle, au même titre que pour l'absorption du cholestérol. D'autre part, il semblerait que l'absorption du β-carotène par l'entérocyte se fasse comme pour le cholestérol *via* NPC1L1, étape perturbée aussi par les phytostérols. L'incidence sur la santé des sujets qui consommeront les phytostérols/phytostanols à doses supraphysiologiques pendant plusieurs années reste néanmoins à préciser, sachant que plusieurs de ces micronutriments liposolubles peuvent jouer un rôle important dans la santé cardiovasculaire.

▸▸ Vecteur idéal pour la biodisponibilité des AGPI-LC

Enrichissement des matrices alimentaires en AGPI n-3

Une des stratégies possibles pour pallier la déficience d'apport en AGPI n-3 (ALA, DHA et EPA) et un apport excédentaire en AGPI n-6, principalement en acide linoléique, afin de tendre vers un apport idéal de LA/ALA de 4 (ANC de l'Anses, 2010), est de modifier le profil en acides gras des lipides (triglycérides, phospholipides) dans différentes matrices alimentaires que nous consommons, principalement le lait et dérivés, la viande, les œufs et les huiles végétales. L'effet recherché à la base est de réduire la teneur en acide linoléique et/ou d'augmenter la teneur en AGPI n-3.

En ce qui concerne les huiles végétales, il est possible de modifier leur composition en acides gras par modification génétique de certains plants, comme c'est le cas pour le tournesol oléique qui permet de produire une huile à teneur plus faible en LA par forte augmentation de l'acide oléique (80-92 % *vs* 15-20 % dans l'huile classique). Une autre solution consiste à modifier les procédés industriels dans le cadre de la préparation de produits finis (biscuits, plats cuisinés) pour pouvoir utiliser des huiles à haute teneur en AGPI sans risque d'altération (peroxydation), ce qui permet par exemple de remplacer l'huile de palme (riche en acides gras saturés : 50 %, et apportant du LA : 10 %) ou l'huile de tournesol classique (riche en LA : 67 %) par de l'huile de colza intéressante pour son rapport LA (22 %)/ALA (9 %) de 2,4.

Pour les produits d'origine animale, il est possible d'augmenter la teneur en AGPI n-3 en modifiant l'alimentation des animaux. Pour ce faire, il existe deux choix : soit supplémenter avec des produits marins, à savoir des huiles ou des farines de poissons/crustacés riches en DHA et EPA (source épuisable et relativement coûteuse), ou des algues marines spécifiquement sélectionnées pour leur richesse en DHA ; soit supplémenter avec des végétaux riches en ALA (lin principalement ou colza ou carthame) sous forme d'huile ou de graines qui seront thermo-extrudées pour augmenter leur digestibilité. Les huiles de poisson permettent d'augmenter les teneurs en DHA (facteur 2,6) et EPA (d'environ 50 %) des viandes (exemple de teneur pour la volaille : 4,6 % de DHA *vs* 1,8 % ; 1,6 % d'EPA *vs* 0,7 %) et s'accompagnent d'une diminution des teneurs en LA (baisse de 20 % ; teneur qui passe de 18 % à 14 % dans la volaille) et en

Exemplaire auteur

ARA (chute d'environ 50 %, teneur qui passe de 5 % à 2,3 %) (Favé *et al.*, 2004 ; Kouba et Mourot, 2011). À noter qu'il est plus difficile d'augmenter la teneur en AGPI-LC n-3 dans la viande bovine du fait de la biohydrogénation des AGPI ingérés chez les polygastriques ; ainsi 114 g de viande de bœuf pourront apporter jusqu'à 45 mg d'EPA + DHA contre 82-83 mg pour 110 g de blanc de poulet (Favé *et al.*, 2004). L'utilisation de lin, à raison d'une supplémentation de 6 à 15 % de l'alimentation et dès une vingtaine de jours, permet d'augmenter la teneur en AGPI n-3 totaux d'un facteur 3 à 6 dans la viande de porc (variable selon s'il s'agit de saucisses, côtes ou pâté), d'un facteur 3 dans la viande de lapin, d'un facteur 5 dans la viande de volaille, ce qui entraîne une diminution du rapport total n-6/n-3 d'un facteur 4 à 6 (passage de 10-16 à 2-3) (Favé *et al.*, 2004 ; Kouba et Mourot, 2011) ; cette supplémentation s'accompagne majoritairement d'une augmentation de la teneur en ALA (par exemple teneur qui passe de 0,7 % des acides gras totaux à 6,9 % dans la viande de volaille), d'une augmentation de l'EPA (même exemple : 0,7 % *vs* 3 %) sans variation de la teneur en DHA (même exemple : 1,2-1,10 %) avec une teneur en LA qui reste stable (26-27 %), alors que la teneur en ARA chute de 50 % (5,8 à 2,9 %).

En ce qui concerne l'œuf (Pieroni et Coste, 2010), une supplémentation de l'alimentation de la poule avec 10 % de graines de lin permet d'augmenter la teneur en ALA de façon proportionnelle (0,8 % des acides gras totaux dans l'œuf standard, contre 9 % après enrichissement, soit 300-400 mg de ALA par œuf) ainsi que la teneur en DHA mais modérément (0,9 % *vs* maximum 2 % des acides gras totaux, soit environ 90 mg de DHA par œuf) ; l'enrichissement en ALA se fera préférentiellement au niveau des triglycérides qui représentent environ 2/3 des lipides du jaune d'œuf alors que le DHA sera incorporé au niveau des phospholipides (1/3 restant des lipides du jaune d'œuf). La supplémentation de l'alimentation des poules en huile de poisson ou en poudre d'algues, sélectionnées parmi les plus riches en DHA, permet d'obtenir des teneurs dans l'œuf de 4,2 à 6,7 %, soit jusqu'à 300 mg par œuf. Cet enrichissement en AGPI n-3 l'est spécifiquement sous forme de DHA (peu de transfert de l'EPA marin dans les lipides du jaune d'œuf) et principalement sous forme de phospholipides (PE majoritairement et PC, 80 % du DHA en position *sn*-2). Ces phospholipides enrichis en DHA sont particulièrement intéressants car relativement stables à la peroxydation.

En ce qui concerne le lait, la supplémentation des vaches en graines de lin (ou de colza) s'accompagne d'une diminution importante de la proportion d'acides gras saturés (qui passe de 70 % à 48 %) et d'une augmentation de la proportion d'acides gras mono-insaturés (qui passe de 26 % à 43 %, enrichissement en position *sn*-2 des triglycérides), avec en revanche une augmentation modérée voire nulle en ALA (0,75 % *vs* 0,36 %, ou 0,58-0,41 % des acides gras totaux), pas d'apparition de DHA, et une augmentation en acides gras *trans* totaux (26 % *vs* 4 %, dont 5,6 % *vs* 0,8 % pour le CLA, acide linoléique conjugué) (Favé *et al.*, 2004).

La cuisson ou le traitement industriel de ces produits ne semblent pas diminuer les teneurs en AGPI n-3. Ils sont en revanche plus sensibles à la peroxydation lors de la conservation avec développement de molécules à l'odeur et au goût caractéristiques, ce qui peut être contrecarré par ajout d'antioxydants tels que la vitamine E dans l'alimentation des animaux.

Exemplaire auteur

Compléments alimentaires : supériorité de la forme phospholipide sur la forme triglycérides ?

Une autre stratégie consiste en l'apport d'AGPI-LC n-3 (voire aussi n-6 suivant la situation) sous forme de compléments alimentaires à prendre par voie orale ou à inclure dans des produits alimentaires. Il existe ainsi trois formes possibles d'apport :
– la forme triglycérides *via* l'utilisation d'huiles de poisson (Maxepa®, rapport EPA/DHA élevé) ou d'huiles enrichies en DHA (DHASCO®) ou ARA (ARASCO®) produites par des microalgues (Martek USA nouvellement racheté par DSM) ;
– la forme d'esters éthyliques (Omacor®) ;
– la forme phospholipides d'origine marine (huile de krill, caviar de hareng) ou d'origine aviaire enrichi en DHA par manipulation nutritionnelle de l'alimentation des poules (GPL-DHA®, sociétés ASL et Novastell).

Les études portant sur la comparaison de ces différentes formes d'apports sont peu nombreuses mais concluent toutes que la forme moléculaire sous laquelle ces AGPI-LC n-3 sont apportés à l'organisme est un point clé dans leur biodisponibilité (Favé *et al.*, 2004) dans différentes périodes clés de la vie (développement, gestation, allaitement, vieillissement) comme dans différentes situations pathologiques (mucoviscidose, insuffisance cardiorespiratoire, diabète) pour lesquelles le besoin en ces AGPI n-3, notamment en DHA, est particulièrement crucial.

À titre d'exemple, chez la femelle rat gestante, une accrétion tissulaire plus efficace dans différents organes clés (foie et tissu adipeux) est obtenue après 40 jours de supplémentation en DHA (8 mg/kg de poids corporel) sous forme de 2-monoacylglycérol et de phospholipides, la forme vecteur la moins efficace étant représentée par les esters éthyliques (tableau 25.4) (Valenzuela *et al.*, 2005).

Exemplaire auteur

Tableau 25.4. Bioaccrétion tissulaire en acide docosahexaénoïque (DHA) en fonction du vecteur d'apport chez la femelle rat gestante/allaitante (calculs d'après Valenzuela *et al.*, 2005).

Vecteur de DHA	Plasma (µg/ml)	Érythrocyte (mg/g PL)	Tissu hépatique (mg/g PL)	Tissu adipeux (mg/g lipides)
Placebo (huile d'olive)	80	12,5	45	4,5
Triacylglycérols*	145 (+ 80 %)	22,5 (+ 80 %)	70 (+ 55 %)	7 (+ 55 %)
Monoacylglycérols	160 (+ 100 %)	25 (+ 100 %)	80 (+ 80 %)	8,5 (+ 90 %)
Esters éthyliques**	150 (+ 90 %)	17,5 (+ 40 %)	40 (– 10 %)	5 (+ 10 %)
Phospholipides	150 (+ 90 %)	27,5 (+ 120 %)	90 (+ 100 %)	9 (+ 100 %)

Les pourcentages d'augmentation ou de diminution sont calculés à partir du groupe placebo. PL : phospholipides ; * : commercialisés sous forme d'huiles de poisson ou de microalgues ; ** : commercialisés sous forme de médicament Omacor®.

Les formes phospholipides et 2-monoglycérides permettent également d'augmenter la teneur en DHA dans le lait de ratte et de maintenir un taux élevé au cours de la lactation de façon plus efficace (0,95-0,9 et 1 mg de DHA/ml de lait, respectivement) que les formes triglycérides ou esters éthyliques (0,75-0,4 et 0,8-0,6 mg/ml, respectivement) (Valenzuela *et al.*, 2005). Une autre étude conduite chez la

jument, monogastrique dont le lait est naturellement riche en ALA (16-22 %) mais ne contient ni EPA ni DHA, rapporte qu'une supplémentation pendant 26 jours en phospholipides enrichis en DHA (GPL-DHA®) conduit à un enrichissement plus efficace du lait (0,20 % des acides gras totaux) par comparaison avec l'huile de lin apportant le précurseur ALA (teneur en DHA proche de 0) ou avec l'huile de poisson (0,06 % de DHA) (figure 25.6).

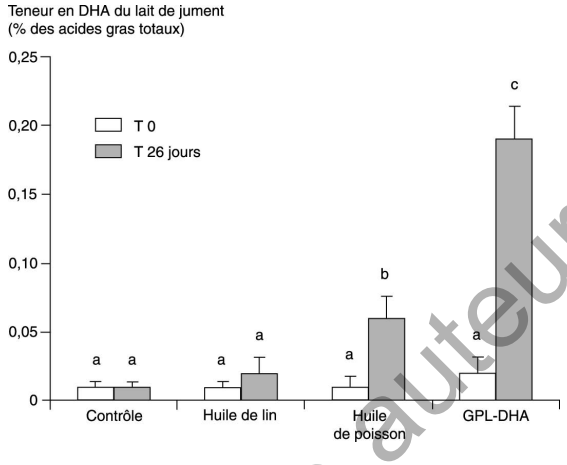


Figure 25.6. Teneurs en acide docosahexaénoïque (DHA) dans le lait de jument en fonction du vecteur utilisé pour la supplémentation en n-3.

Des juments ont reçu soit une alimentation classique (contrôle, n = 3), soit une alimentation classique supplémentée en n-3 pendant 26 jours apportant 70 g de DHA par jour sous forme de phospholipides d'origine aviaire enrichis en DHA (GPL-DHA®, n = 3) ou sous forme d'huile de poisson (triglycérides) (n = 4), ou de l'acide linolénique (précurseur) *via* de l'huile de lin (n = 3). Les échantillons de lait collectés lors de 4 traites (matin, midi, après-midi et soir) avant (T 0) et après supplémentation (T 26 jours) ont été analysés par chromatographie en phase gazeuse. Les teneurs en DHA sont exprimées en % des acides gras totaux (moyennes des 4 traites ± SD) ; des lettres différentes (a, b, c) au niveau des histogrammes indiquent que les moyennes sont significativement différentes ($p < 0,05$).

Exemplaire auteur

Ce résultat est d'autant plus intéressant qu'il n'y a naturellement pas de DHA dans le lait de ce mammifère, et la teneur obtenue, bien que modeste, représente la teneur minimale « acceptable » par l'OMS dans le lait humain. Chez la femme allaitante, un apport quotidien en DHA (au minimum 250 mg) est indispensable pour que les teneurs du lait soit de l'ordre de 0,4-1 % afin de couvrir les besoins du nourrisson (développement du cerveau mais aussi d'autres organes comme le cœur, les reins, le foie, l'intestin). Une supplémentation en phospholipides serait aussi plus adaptée (Garcia *et al.*, 2011). En effet, une supplémentation de l'alimentation en huile de poisson augmente le DHA mais augmente aussi considérablement la teneur en EPA du lait humain ; or une consommation excessive d'EPA par le nouveau-né conduira à une diminution de sa biosynthèse d'ARA par rétro-inhibition de la Δ-5 désaturase, altérant l'équilibre n-6/n-3 de son organisme. D'autre part, l'utilisation de triglycérides enrichis en DHA (huiles de microalgues) augmente la teneur en DHA mais engendre en parallèle une diminution de la teneur en ARA dans le lait maternel. En revanche, il est possible d'augmenter les taux de DHA dans le lait en supplémentant quotidiennement les femmes allaitantes par deux œufs enrichis en AGPI n-3 (forme

phospholipides) pendant 6 semaines sans altérer la teneur en ARA, ce qui conduit à un rapport ARA/DHA équilibré dans le lait (Cherian et Sim, 1996).

La forme phospholipide, voire lysophospholipide (Lagarde *et al.*, 2001), est deux fois plus efficace que la forme triglycéride pour véhiculer le DHA ou l'ARA vers le cerveau ainsi que vers le foie et les poumons lors du développement postnatal (Favé *et al.*, 2004). La forme d'apport phospholipidique peut aussi être intéressante dans le cadre du vieillissement. En effet, un apport quotidien modéré de 100 mg de DHA sous forme de phospholipides pendant 9 mois est suffisant pour équilibrer les taux plasmatiques et érythrocytaires de DHA et d'ARA chez la personne âgée, suggérant le même effet au niveau de différents organes (Payet *et al.*, 2004), et s'accompagne d'une amélioration de l'acuité visuelle. Il est possible que le DHA vectorisé par des phospholipides soit moins orienté vers la β-oxydation, par comparaison avec du DHA apporté sous forme de triglycérides, et serait ainsi davantage biodisponible pour l'édification des membranes cellulaires améliorant leur fonction. Une forme d'apport efficace *via* des petites doses d'AGPI n-3 est particulièrement intéressante car elle permet d'éviter une surcharge d'apport en acides gras particulièrement sensibles à la peroxydation et pouvant exacerber le stress oxydant déjà existant chez les sujets vieillissants.

La mucoviscidose est un exemple de situation pathologique pour laquelle la forme d'apport en DHA peut jouer un rôle important. Cette maladie se caractérise notamment par une forte déficience en DHA au niveau de nombreux organes, comme les poumons et l'intestin, accompagnée d'une forte augmentation des taux d'ARA (Coste *et al.*, 2007), ce qui exacerbe le processus inflammatoire par surproduction de métabolites pro-inflammatoires à partir de l'ARA et réduction de la production de métabolites régulateurs de l'inflammation (résolvines) à partir du DHA et de l'EPA. Une étude chez la souris porteuse de la mutation majoritaire de cette maladie chez l'homme (ΔF 508) montre que l'apport en DHA (90 mg/kg de poids corporel pendant 3 mois) sous forme de phospholipides rééquilibre le rapport ARA/DHA de différents tissus et est ainsi susceptible de réguler l'état inflammatoire et ce de façon plus efficace que les formes esters éthyliques ou triglycérides (Mimoun *et al.,* 2009).

Exemplaire auteur

Tableau 25.5. Bioaccrétion tissulaire en DHA en fonction du vecteur d'apport chez le rat modèle d'insuffisance cardiorespiratoire (modèle hypoxique) (d'après Tardieu *et al.*, 2009).

Groupes	Cœur		Muscles squelettiques	
	ARA	DHA	ARA	DHA
Contrôles (n = 8)	21,74 ± 0,96^{a}	1,21 ± 0,27^{a}	7,28 ± 1,89^{a}	0,66 ± 0,17^{a}
Hypoxiques (n = 6)	17,56 ± 1,09^{b}	2,41 ± 0,82^{b}	6,26 ± 2,66^{a}	0,94 ± 0,54^{a}
Hypoxiques + TG-DHA (n = 5)	14,13 ± 1,47^{c}	10,12 ± 1,95^{c}	3,44 ± 1,35^{b}	2,78 ± 1,61^{b}
Hypoxiques + GPL-DHA® (n = 8)	18,75 ± 0,69^{b}	13,01 ± 1,09^{d}	5,51 ± 2,62^{ab}	3,91 ± 1,04^{c}

TG-DHA : triglycérides d'huile de microalgues enrichis en DHA (DHASCO®) ; GPL-DHA® : phospholipides d'origine aviaire enrichis en DHA ; les valeurs indiquent la moyenne ± SD de teneurs exprimées en % des acides gras totaux (analyse de la composition en acides gras des phospholipides membranaires par chromatographie en phase gazeuse) ; test non paramétrique de Mann-Whitney : pour chaque colonne, des lettres différentes indiquent une différence significative ($P < 0,05$).

Chez un rat modèle de trouble cardiorespiratoire et présentant un déficit majeur en AGPI-LC n-3 tissulaire (tableau 25.5), l'accrétion en DHA au niveau du cœur et des muscles squelettiques est plus élevée après une supplémentation de 90 mg de DHA par kilogramme de poids corporel sous forme de phospholipides (+ 29 et + 41 %, respectivement) par comparaison avec la forme triglycérides. Ceci conduit notamment à une amélioration de la fonction cardiorespiratoire (Pieroni et Coste, 2010 ; Tardieu *et al.*, 2009).

⏩ Quelles matrices idéales pour la santé ?

Plusieurs stratégies existent donc pour accompagner la santé de populations saines *via* des solutions adaptées aux besoins ou la prévention de situations pathologiques, et aussi pour améliorer la santé de populations malades (nutrithérapies). Une synthèse des caractéristiques physicochimiques des matrices lipidiques optimales suivant l'effet à cibler, augmenter ou réduire la biodisponibilité des lipides, est présentée dans le tableau 25.6.

La combinaison de différentes propriétés peut donner lieu à la naissance de nouvelles matrices alimentaires hyperfonctionnelles. Des émulsions complexes lipido-glucido-protéiques constituées de globules lipidiques de petite taille et stables en milieux gastrique et duodénal et ayant comme constituant de leur monocouche de surface des phospholipides « booster » de l'activité des lipases digestives intrinsèques ou exogènes (suppléments enzymatiques) seraient favorables à une forte amélioration de la digestion/absorption des lipides chez les insuffisants pancréatiques transitoires (nouveau-nés prématurés ou nés à terme) ou irréversibles (mucoviscidose, pancréatite chronique) (Armand et Pieroni, 2009 ; Fieker *et al.*, 2011). L'utilisation de triglycérides structurés (type Bétapol) et d'huile de colza (bon rapport LA/ALA) associés à des phospholipides enrichis en AGPI-LC apporterait un bénéfice santé supplémentaire. Ce genre de matrice pourrait intéresser les industriels impliqués dans la conception des substituts de lait (nutrition infantile) et ceux plus largement impliqués dans la nutrition clinique (domaine de la nutrition entérale). Plus spécifiquement pour les nouveau-nés et les enfants, les substituts de lait doivent contenir des globules lipidiques dont les caractéristiques sont les plus proches possible des globules natifs du lait humain (taille et composition de surface, composition des triglycérides). Cet aspect taille associé à une surface composée de différentes classes de phospholipides en proportion bien précise semblent représenter des éléments cruciaux en période de nutrition postnatale précoce car susceptibles de programmer un certain capital santé à l'adolescence et à l'âge adulte ; en effet, il a été très récemment montré chez la souris que les propriétés physicochimiques des lipides alimentaires consommés lors du jeune âge contribueraient à la composition corporelle (notamment % de masse grasse) et à la santé métabolique plus tard dans la vie (Oosting *et al.*, 2012). En revanche, les matrices fonctionnelles visant une allégation dans le contrôle du poids ou dans l'homéostasie des paramètres lipidiques sanguins par réduction de la biodisponibilité des matières grasses devront plutôt être composées de globules lipidiques de grosse taille avec une surface interfaciale instable ou impénétrable par les lipases (sphingomyéline, chitosan, alginate de calcium,

Exemplaire auteur

galactolipides, SSL, Span 80), de triglycérides structurés (type Salatrim®, TCM, riches en AGPI-LC n-3) ou riches en AGS en position 1 et 3, voire de faux triglycérides (sucropolyesters) et de phytostérols. Il faut tout de même être prudent dans la conception d'émulsions lipidiques « faiblement digestibles », car elles peuvent réduire la biodisponibilité des vitamines et autres microconstituants lipophiles, et s'accompagner de désordres intestinaux en fonction de la quantité consommée et suivant la sensibilité de l'individu (inconfort important, voire diarrhées, modification de notre microbiote ?), sans pour autant avoir un impact suffisamment fort sur la perte de poids. D'autre part, il semble que ce type de matrice ne soit pas forcément garant d'une lipémie postprandiale plus faible. Il faut aussi souligner que les aliments fonctionnels issus de ce type de matrice doivent être aisés à consommer car leur impact n'est visible que sur le moyen/long terme à raison d'une prise régulière. Parmi les différents composés utilisables, seuls les phytostérols/phytostanols et les

Tableau 25.6. Caractéristiques idéales des matrices lipidiques suivant l'effet recherché.

Paramètres	Augmenter la biodisponibilité des lipides	Réduire la biodisponibilité des lipides
Taille des globules lipidiques	de 2 μm à < 1 μm	> 30-100 μm
Composition de l'interface	Monocouche de phospholipides « booster » de lipases (par exemple : LPI, LPC, PE-DHA, LPA), Tween 60	Monocouche de sphingomyéline, SSL, Span 80, galactolipides
		Multicouches de lécithines-chitosan, lécithines-carraghénanes, β-lactoglobuline-alginate-calcium
		Matrice hydrogel
Structure des triglycérides	AGS (palmitique et stéarique, Bétapol), AGMI, AGPI en position *sn*-2	AGS en position *sn*-1 et *sn*-3 et ajout de calcium/magnésium en quantité suffisante
		Salatrim, TCM, triglycérides riches en AGPI-LC n-3
Structure des phospholipides	Phospholipides enrichis en DHA ou ARA	Effet hypocholestérolémiant : PI, PE, PC, SM, plasmalogènes
		Effet hypotriglycéridémiant : plasmalogènes, phospholipides riches en AGPI-LC n-3, sphingolipides
Leurres lipidiques		Faux triglycérides : sucropolyesters
		Compétiteurs de cholestérol : phytostérols/phytostanols

AGS : acides gras saturés ; AGMI : acides gras mono-insaturés ; AGPI : acides gras polyinsaturés AGPI-LC : acides gras polyinsaturés à longue chaîne ; ARA : acide arachidonique ; DHA : acide docosahexaénoïque ; LPA : acide lysophosphatidique ; LPC : lysophosphatidylcholine ; LPI : lysophosphatidylinositol ; PC : phosphatidylcholine ; PE : phosphatidyléthanolamine ; PE-DHA : phosphatidyléthanolamine enrichie en DHA ; PI : phosphatidylinositol ; SM : sphingomyéline ; TCM : triglycérides à chaînes moyennes.

Exemplaire auteur

AGPI-LC n-3 sont porteurs d'allégations santé dans le domaine cardiovasculaire. L'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a émis un avis favorable en 2009 quant à l'utilisation des stérols végétaux pour diminuer le LDL-cholestérol en recommandant un apport de 2 g/j sous forme de matrice de type produit laitier, vinaigrette ou margarine ; plus récemment, depuis juillet 2012, l'EFSA recommande l'utilisation de 250 mg/j d'AGPI-LC n-3 pour le maintien d'une fonction cardiaque normale, et de 2-4 g/j pour obtenir les effets allégués concernant notamment la réduction de la triglycéridémie.

Dans les deux types de situations, les triglycérides structurés et les phospholipides apparaissent comme des ingrédients de premier choix et mériteraient d'être davantage exploités. Les phospholipides apparaissent de plus en plus comme des lipides à fort caractère santé et différentes sources sont disponibles pour créer des matrices alimentaires fonctionnelles ; les plus anciennement utilisées sont les lécithines d'œuf, les lécithines de soja, plus récemment les lécithines de lait, les lécithines de poisson (caviar de hareng), et à l'étude les lécithines de « viandes » (porc). Une composition précise des classes de phospholipides constituant ces différentes sources, idéalement par RMN (résonance magnétique nucléaire) du phosphore 31, ainsi que de leurs types d'acides gras est indispensable pour une utilisation adéquate (Garcia *et al.*, 2012). D'autre part, des matrices alimentaires visant à apporter moins d'acide linoléique et plus d'acide linolénique, voire d'AGPI-LC n-3 (préférentiellement du DHA), contribueraient à la bonne santé de tous.

Exemplaire auteur

Conclusion

La mise en place sur le marché de ces nouvelles matrices nécessite que leurs effets bénéfices/risques soient bien déterminés dans le cadre d'études chez l'homme suivant un protocole bien réfléchi et réaliste. Au préalable, un criblage rapide peut être réalisé par des tests *in vitro* mais à condition d'utiliser un protocole le plus complet possible afin de mimer au mieux la physiologie digestive. La plupart des tests effectués à ce jour ne simulent que la phase intestinale et souvent de façon incomplète (lipase pancréatique seule, sels biliaires purs au lieu de bile complète) avec des pH et des durées d'incubation pas toujours réalistes, et peu de tests tiennent compte d'une phase gastrique faisant intervenir, en plus de la pepsine, une lipase gastrique (Armand et Pieroni, 2009) ou fungique (Golding *et al.*, 2011). Il est donc essentiel qu'un protocole mimant au minima la phase gastrique puis intestinale soit validé et communément utilisé (composition du suc simulé gastrique et duodénal, électrolytes des tampons dont le calcium, pH, durée d'incubation, température, rapport volume/lipides, rapport lipides/lipases).

Une autre dimension qui devra être considérée dans un futur proche est l'impact des déterminants génétiques des individus. En effet, certains de nos polymorphismes génétiques jouent un rôle clé dans la façon dont nous répondons à notre alimentation (nutrigénétique/nutrigénomique), et les recherches initiées dans ce domaine depuis 2004 (Nutrigenomics, Université de Davis aux États-Unis ; NuGO en Europe) ont pour objectif la mise en place d'une « nutrition personnalisée ». On peut imaginer de créer des matrices types fonctionnelles pour des groupes d'individus

selon les polymorphismes des gènes impliqués dans la digestion, l'absorption et le métabolisme des lipides (Jackson *et al.*, 2012).

Enfin, des matrices efficaces pour la santé de l'homme ne pourront voir le jour que grâce à une étroite communication et collaboration entre le domaine scientifique académique et le domaine industriel.

Références bibliographiques

Anses, 2011. Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. Rapport d'expertise collective. Mai 2011. Édition scientifique, <http://www.anses.fr/Documents/NUT-2006sa0359Ra.pdf>.

Armand M., 2007. Lipases and lipolysis in the human digestive tract: where do we stand? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care,* 10 (2), 156-164.

Armand M., 2011. Intérêts des phytostérols dans les maladies cardiovasculaires. *Actualités en diététique et nutrition*, 52, 131-146.

Armand M., Pieroni G. (inventors), 2009. Innovation santé des lipides (ISL)/Inserm, assignee. Foodstuff composition to improve digestibility of foodstuff lipids. French patent WO 2009/037398, International Application n°PCT/FR2008/001062.

Armand M., Favé G., Pieroni G., Lindquist S., Hernell O., Coste T.C., 2012. High enhancement of lipases by phospholipids can help lipid digestion in neonates. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 25 (suppl. 2), 21-22.

Armand M., Borel P., Dubois C., Senft M., Peyrot J., Salducci J., Lafont H., Lairon D., 1994. Characterization of emulsions and lipolysis of dietary lipids in the human stomach *American Journal of Physiology*, 266, G372-G381.

Armand M., Borel P., Ythier P., Dutot G., Melin C., Senft M., Lafont H., Lairon D., 1992. Effects of droplet size, triacylglycerol composition, and calcium on the hydrolysis of complex emulsions by pancreatic lipase: an *in vitro* study. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 3 (7), 333-341.

Armand M., Hamosh M., Philpott J.R., Kovar A., Rosenstein B.J., Hamosh A., Perman J.A., Hamosh P., 2004. Gastric function in children with cystic fibrosis: effect of diet on gastric lipase levels and fat digestion. *Pediatric Research*, 55, 457-465.

Armand M., Borel P., Pasquier B., Dubois C., Senft M., Andre M., Peyrot J., Salducci J., Lairon D., 1996a. Physicochemical characteristics of emulsions during fat digestion in the human stomach and duodenum. *American Journal of Physiology*, 34, G172-G183.

Armand M., Hamosh M., Mehta N.R., Angelus P.A., Philpott J.R., Henderson T.R., Dwyer N.K., Lairon D., Hamosh P., 1996b. Effect of human milk or formula on gastric function and fat digestion in the premature infant. *Pediatric Research,* 40 (3), 429-437.

Armand M., Pasquier B., André M., Borel P., Senft M., Peyrot J., Salducci J., Jaussan V., Portugal H., Lairon D., 1999. Fat digestion and absorption of two fat emulsions with different droplet size in the human digestive tract. *American Journal of Clinical Nutrition*, 70, 1096-1106.

Attaie R., Richter R.L., 2000. Size distribution of fat globules in goat milk. *Journal of Dairy Science*, 83 (5), 940-944.

Borel P., Armand M., Ythier P., Dutot G., Melin C., Senft M., Lafont H., Lairon D., 1994. Hydrolysis of emulsions with different triglycerides and droplet sizes by gastric lipase *in vitro*. Effect on pancreatic lipase activity. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 5 (3), 124-133.

Cani P.D., 2011. Lipides et inflammation postprandiale : impact du microbiote intestinal. *Oléagineux, corps gras et lipides*, 18 (1), 11-13.

Chanamai R., Alba F., McClements D.J., 2000. Ultrasonic spectroscopy study of salad dressings. *Journal of Food Science*, 65 (3), 507-513.

Charles M., Rosselin V., Beck L., Sauvageot F., Guichard E., 2000. Flavor release from salad dressings: sensory and physicochemical approaches in relation with the structure. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48, 1810-1816.

Exemplaire auteur

Cheong F.C., Xiao K., Grier D.G., 2009. Technical note: characterizing individual milk fat globules with holographic vidéo microscopy. *Journal of Dairy Science*, 92 (1), 95-99.

Cherian G., Sim J.S., 1996. Changes in the breast milk fatty acids and plasma lipids of nursing mothers following consumption of n-3 polyunsaturated fatty acid enriched eggs. *Nutrition*, 12 (1), 8-12.

Clemente-Postigo M., Queipo-Ortuño M.I., Murri M., Boto-Ordoñez M., Perez-Martinez P., Andres-Lacueva C., Cardona F., Tinahones F.J, 2012. Endotoxin increase after fat overload is related to postprandial hypertriglyceridemia in morbidly obese patients. *Journal of Lipid Research*, 53 (5), 973-978.

Coste T.C., Armand M., Lebacq J., Lebecque P., Wallemacq P., Leal T., 2007. An overview of monitoring and supplementation of omega 3 fatty acids in cystic fibrosis. *Clinical Biochemistry*, 40, 511-520.

Couëdelo L., Vaysse C., Vaique E., Guy A., Gosse I., Durand T., Pinet S., Cansell M., Combe N., 2012. The fraction of α-linolenic acid present in the *sn*-2 position of structured triacylglycerols decreases in lymph chylomicrons and plasma triacylglycerols during the course of lipid absorption in rats. *Journal of Nutrition*, 142 (1), 70-5.

Demonty I., Ras R.T., van der Knaap H.C., Duchateau G.S., Meijer L., Zock P.L., Geleijnse J.M., Trautwein E.A., 2009. Continous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake. *Journal of Nutrition*, 139 (2), 271-284.

Duan R.D., Nilsson A., 2009. Metabolism of sphingolipids in the gut and its relation to inflammation and cancer development. *Progress in Lipid Research*, 48 (1), 62-72.

Erridge C., Attina T., Spickett C.M., Webb D.J., 2007. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *American Journal of Clinical Nutrition*, 86 (5), 1286-1292.

Favé G., Coste T.C., Armand M., 2004. Physicochemical properties of lipids: new strategies to manage fatty acid bioavailability. *Cellular and Molecular Biology,* 50 (7), 815-831.

Favé G., Lévêque C., Peyrot J., Pieroni G., Coste T.C., Armand M., 2007. Modulation of gastric lipolysis by the phospholipid specie: link to specific lipase-phospholipid interaction at the lipid/water interface? *FASEB Journal*, 21, A1010-a.

Favé G., Lindquist S., Andersson E.L., Boirie Y., Hernell O., Armand M., 2008. Modulation de l'activité de la lipase du lait par différents types de phospholipides *in vitro* dans des conditions proches de la physiologie : intérêt pour améliorer la biodisponibilité des acides gras chez le nouveau-né? *Nutrition clinique et métabolisme*, 22, S149, P196.

Fieker A., Philpott J., Armand M., 2011. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 4, 55-73.

Garaiova I., Guschina I.A., Plummer S.F., Tang J., Wang D., Plummer N.T., 2007. A randomised cross-over trial in healthy adults indicating improved absorption of omega-3 fatty acids by pre-emulsification. *Nutrition Journal*, 6, 4-12.

Garcia C., Antona C., Robert B., Lopez C., Armand M., 2013. The size and interfacial composition of milk fat globules are key factors controlling triglycerides bioavailability in simulated human gastro-duodenal digestion. *Food Hydrocolloids*, DOI: 10.1016/j.foodhyd.2013.07.005.

Garcia C., Lutz N., Confort-Gouny S., Cozzone P.J., Armand M., Bernard M., 2012. Phospholipid fingerprints of milk from different mammalians determined by ^{31}P NMR: towards specific interest in human health. *Food Chemistry*, 135 (3), 1777-1783.

Garcia C., Millet V., Coste T.C., Mimoun M., Ridet A., Antona C., Simeoni U., Armand M., 2011. French mother's milk deficient in DHA contains phospholipid species of potential interest for infant development. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 53, 206-212.

Golding M., Wooster T.J., 2010. The influence of emulsion structure and stability on lipid digestion. *Current Opinion Colloid Interface Sciences,* 15, 90-101.

Golding M., Wooster T.J., Day L., Xu M., Lundin L., Keogh J., Clifton P., 2011. Impact of gastric structuring on the lipolysis of emulsified lipids. *Soft Matter*, 7, 3513-3523.

Hamilton J.A., 2007. New insights into the roles of proteins and lipids in membrane transport of fatty acids. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 77 (5-6), 355-361.

Harris W.S., Connor W.E., Alam N., Illingworth D.R., 1988. Reduction of postprandial triglyceridemia in humans by dietary n-3 fatty acids. *Journal of Lipid Research*, 29 (11), 1451-1460.

Exemplaire auteur

Hauenschild A., Bretzel R.G., Schnell-Kretschmer H., Kloer H.U., Hardt P.D., Ewald N., 2010. Successful treatment of severe hypertriglyceridemia with a formula diet rich in omega-3 fatty acids and medium-chain triglycerides. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 56 (3), 170-175.

Jackson K.G., Poppitt S.D., Minihane A.M., 2012. Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants. *Atherosclerosis*, 220 (12), 22-33.

Jandacek R.J., 2012. Review of the effects of dilution of dietary energy with olestra on energy intake. *Physiology and Behavior*, 105 (5), 1124-1131.

Juhel C., Armand M., Pafumi Y., Rosier C., Vandermander J., Lairon D., 2000. Green tea extract (AR25) inhibits lipolysis of triglycerides in gastric and duodenal medium *in vitro*. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 11 (1), 45-51.

Keller S., Malarski A., Reuther C., Kertscher R., Kiehntopf M., Jahreis G., 2012. Milk phospholipid and plant sterol-dependent modulation of plasma lipids in healthy volunteers. *European Journal of Nutrition*, DOI: 10.1007/s00394-012-0427-0.

Klinkesorn U., McClements D.J., 2009. Influence of chitosan on stability and lipase digestibility of lecithin-stabilized tuna oil-in-water emulsions. *Food Chemistry*, 114, 1308-1315.

Knutson L., Koenders D.J., Fridblom H., Viberg A., Sein A., Lennernäs H., 2010. Gastrointestinal metabolism of a vegetable-oil emulsion in healthy subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*, 92 (3), 515-524.

Kouba M., Mourot J., 2011. A review of nutritional effects on fat composition of animal products with special emphasis on n-3 polyunsaturated fatty acids. *Biochimie*, 93, 13-17.

Lagarde M., Bernoud N., Brossard N., Lemaitre-Delauney D., Thies F., Croset M., Lecref J., 2001. Lysophosphatidylcholine as a preferred carrier form of docosahexaenoic acid to the brain. *Journal of Molecular Neurosciences*, 16, 201-204.

Laugerette F., Vors C., Peretti N., Michalski M.C., 2011. Complex links between dietary lipids, endogenous endotoxins and metabolic inflammation. *Biochimie*, 93 (1), 39-45.

Li Y., Hu M., McClements D.J., 2011a. Factors affecting lipase digestibility of emulsified lipids using an *in vitro* digestion model: proposal for a standardised pH-stat method. *Food Chemistry*, 126, 498-505.

Li Y., Hu M., Du Y., McClements D.J., 2011b. Controlling lipid nanoemulsion digestion using nanolaminated biopolymer coatings. *Journal of Microencapsulation*, 28 (3), 166-175.

Li Y., Kim J., Park Y., McClements D.J., 2012. Modulation of lipid digestibility using structured emulsion-based delivery systems: comparison of *in vivo* and *in vitro* measurements. *Food and Function*, 3 (5), 528-536.

Lo C.M., Tso P., 2009. Physicochemical basis of the digestion and absorption of triacylglycerol. *In: Designing Functional Foods: Measuring and Controlling Food Structure Breakdown and Nutrient Absorption* (D.J. McClements, E.A. Decker, eds), Woodhead Publishing Limited Cambridge, UK, CRC Press Boca Raton, USA, 94-125.

Maki K.C., Mustad V., Dicklin M.R., Geohas J., 2009. Postprandial metabolism with 1,3-diacylglycerol oil *versus* équivalent intakes of long-chain and medium-chain triacylglycerol oils. *Nutrition*, 25, 627-633.

Marangoni A.G., Idziak H.J., Vega C., Batte H., Ollivon M., Jantzi P.S., Rush J.W.E., 2007. Encapsulation-structuring of edible oil attenuates acute elevation of blood lipids and insulin in humans. *Soft Matter*, 3, 183-187.

Marciani L., Faulks R., Wickham M.S., Bush D., Pick B., Wright J., Cox E.F., Fillery-Travis A., Gowland P.A., Spiller R.C., 2009. Effect of intragastric acid stability of fat emulsions on gastric emptying, plasma lipid profile and postprandial satiety. *British Journal of Nutrition*, 101 (6), 919-28.

Marciani L., Wickham M., Singh G., Bush D., Pick B., Cox E., Fillery-Travis A., Faulks R., Marsden C., Gowland P.A., Spiller R.C., 2007. Enhancement of intragastric acid stability of a fat emulsion meal delays gastric emptying and increases cholecystokinin release and gallbladder contraction. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 292 (6), G1607-13.

Mastellone I., Polichetti E., Grès S., de la Maisonneuve C., Domingo N., Marin V., Lorec A.M., Farnarier C., Portugal H., Kaplanski G., Chanussot F., 2000. Dietary soybean

Exemplaire auteur

phosphatidylcholines lower lipidemia: mechanisms at the levels of intestine, endothelial cell, and hepato-biliary axis. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 11 (9), 461-466.

McClements, D.J., Decker E.A., 2009. Controlling lipid bioavailability using émulsion-based delivery systems. *In: Designing Functional Foods: Measuring and Controlling Food Structure Breakdown and Nutrient Absorption* (D.J. McClements, E.A. Decker, eds), Woodhead Publishing Limited Cambridge, UK, CRC Press Boca Raton, USA, 502-546.

Mimoun M., Coste T.C., Lebacq J., Lebecque P., Wallemacq P., Leal T., Armand M., 2009. Increased tissue arachidonic acid and reduced linoleic acid in a mouse model of cystic fibrosis are reversed by supplemental glycerophospholipids enriched in docosahexaenoic acid. *Journal of Nutrition*, 139, 2358-2364.

Mimoun-Benarroch M., Margotat A., Garcia C., Jourdheuil-Rahmani D., Malezet C., Armand M., 2011. Contribution respective des micelles mixtes de sels biliaires et des liposomes dans l'absorption de l'acide oléique et du cholestérol libre par le modèle Caco-2/TC7. *Nutrition clinique et métabolisme*, 25 (S2), 97 (P092).

Mun S., Decker E.A., McClements D.J., 2007. Influence of emulsifier type on *in vitro* digestibility of lipid droplets by pancreatic lipase. *Food Research International*, 40 (6), 770-781.

Mun S., Decker E.A., Park Y., Weiss J., McClements D.J., 2006. Influence of interfacial composition on *in vitro* digestibility of emulsified lipids: potential mechanism for chitosan's ability to inhibit fat digestion. *Food Biophysics*, 1, 21-29.

Nik A.M., Wright A.J., Corredig M., 2011. Impact of interfacial composition on emuldion digestion and rate of lipid hydrolysis using different *in vitro* digestion models. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 83, 321-330.

Ohlsson L., Burling H., Duan R.D., Nilsson A., 2010. Effects of a sphingolipid-enriched dairy formulation on postprandial lipid concentrations. *European Journal of Clinical Nutrition*, 64 (11), 1344-1349.

Oosting A., Kegler D., Wopereis H.J., Teller I.C., van de Heijning B.J., Verkade H.J., van der Beek E.M., 2012. Size and phospholipid coating of lipid droplets in the diet of young mice modify body fat accumulation in adulthood. *Pediatric Research*, 72, 362-369.

Pafumi Y., Lairon D., Lechene De La Porte P., Juhel C., Storch J., Hamosh M., Armand M., 2002. Mechanisms of inhibition of triacylglycerol hydrolysis by human gastric lipase. *Journal of Biological Chemistry*, 277, 28070-28079.

Park G.Y., Mun S., Park Y., Rhee S., Decker E.A., Weiss J., McClements D.J., Park Y., 2007. Influence of encapsulation of emulsified lipids with chitosan on their *in vivo* digestibility. *Food Chemistry*, 104, 761-767.

Pasquier B., Armand M., Castelain C., Guillon F., Borel P., Lafont H., Lairon D., 1996a. Emulsification and lipolysis of triacylglycerol are altered by viscous soluble dietary fibers in acidic medium *in vitro*. *Biochemical Journal*, 314, 269-275.

Pasquier B., Armand M., Guillon F., Castelain C., Borel P., Barry J.L., Pieroni G., Lairon D., 1996b. Viscous soluble dietary fibers alter emulsification and lipolysis of triacylglycerols in duodenal medium *in vitro*. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 7, 293-302.

Payet M., Esmail M.H., Polichetti E., Le Brun G., Adjemout L., Donnarel G., Portugal H., Pieroni G., 2004. Docosahexaenoic acid-enriched egg consumption induces accretion of arachidonic acid in erythrocytes of elderly patients. *British Journal of Nutrition*, 91, 789-796.

Pieroni G., Coste T.C., 2010. Composition en acides gras des œufs. Intérêt nutritionnel et valeur santé. *Cahier de nutrition et de diététique*, 45 (5), 261-266.

Raynal-Ljutovac K., Bouvier J., Gayet C., Simon N., Joffre F., Fine F., Vendeuvre J.L., Lopez C., Chardigny J.M., Michalski M.C., Genot C., 2011. Organisation structurale et moléculaire des lipides dans les aliments : impacts possibles sur leur digestion et leur assimilation par l'homme. *Oléagineux, corps gras et lipides*, 18 (6), 324-351.

Rudkowska I., Roynette C.E., Demonty I., Vanstone C.A., Jew S., Jones P.J., 2005. Diacylglycerol: efficacy and mechanism of action of an anti-obesity agent. *Obesity Research*, 13 (11), 1864-1876.

Seimon R.V., Wooster T., Otto B., Golding M., Day L., Littel T.J., Horowitz M., Clifton P.M., Feinle-Bisset C., 2009. The droplet size of intraduodenal fat emulsions influences antropyloroduodenal motility, hormone release, and appetite in healthy males. *American Journal of Clinical Nutrition*, 89, 1729-1736.

Exemplaire auteur

Singh H., Sarkar A., 2011. Behaviour of protein-stabilised emulsions under various physiological conditions. *Advances in Colloid and Interface Science*, 165, 47-57.

Singh H., Ye A., Horne D., 2009. Structuring food emulsions in the gastrointestinal tract to modify lipid digestion. *Progress in Lipid Research,* 48 (2), 92-100.

Tandy S., Chung R.W., Wat E., Kamili A., Berge K., Griinari M., Cohn JS., 2009. Dietary krill oil supplementation reduces hepatic steatosis, glycemia, and hypercholesterolemia in high-fat-fed mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57 (19), 9339-9345.

Tardieu C., Chaté V., Guzun R., Armand M., Pieroni G., Coste T.C., Saks V., Dubouchaud H., Cano N., Pison C., 2009. Loss of body mass and exercise endurance under hypoxic conditions is reduced with glycerophospholipids enriched in docosahexaenoic acid (GPL-DHA) supplementation in rodents. *Clinical Nutrition*, 4 (2), 6 (O012).

Tso P., Lee T., Demichele S.J., 1999. Lymphatic absorption of structured triglycerides *vs* physical mix in a rat model of fat malabsorption. *American Journal of Physiology,* 277 (2 Pt 1), G333-340.

Tsuzuki W., Ue A., Nagao A., Endo M., Abe M., 2004. Inhibitory effect of lysophosatidylcholine on pancreatic lipase-mediated hydrolysis in lipid emulsion. *Biochimical and Biophysical Acta,* 1684 (1-3), 1-7.

Valenzuela A., Nieto S., Sanhueza J., Nunez M.J., Ferrer C., 2005. Tissue accretion and milk content of docosahexaenoic acid in female rats after supplementation with different docosahexaenoic acid sources. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 49, 325-332.

Wat E., Tandy S., Kapera E., Kamili A., Chung R.W., Brown A., Rowney M., Cohn J.S., 2009. Dietary phospholipid-rich dairy milk extract reduces hepatomegaly, hepatic steatosis and hyperlipidemia in mice fed a high-fat diet. *Atherosclerosis*, 205 (1), 144-150.

Wu N.N., Huang X., Yang X.Q., Guo J., Yin S.W., He X.T., Wang L.J., Zhu J.H., Qi J.R., Zheng E.L., 2012. *In vitro* assessement of the bioaccessibility of fatty acids and tocopherol from soybean oil body emulsions stabilized with carrageenan. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60, 1567-1575.

Exemplaire auteur

Exemplaire auteur