



HAL
open science

Impact métabolique des structures et de l'oxydation des lipides dans les aliments

Claude Genot, Marie-Caroline Michalski

► To cite this version:

Claude Genot, Marie-Caroline Michalski. Impact métabolique des structures et de l'oxydation des lipides dans les aliments. Innovations Agronomiques, 2010, 10, pp.43-67. hal-02654619

HAL Id: hal-02654619

<https://hal.inrae.fr/hal-02654619>

Submitted on 29 May 2020

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives | 4.0 International License

Impact métabolique des structures et de l'oxydation des lipides dans les aliments

Genot C.¹, Michalski M.-C.²

¹: INRA UR1268 Biopolymères Interactions Assemblages, rue de la Géraudière, BP71627, 44316 Nantes cedex3.

²: INRA UMR 1235, INSERM U870, Régulations Métaboliques Nutrition et Diabète, Bâtiment IMBL, INSA-Lyon, 11 avenue Jean Capelle, 69621 Villeurbanne cedex.

Correspondance : claude.genot@nantes.inra.fr, marie-caroline.michalski@insa-lyon.fr

Résumé

Bien qu'une consommation excessive de matières grasses soit à éviter, les lipides alimentaires sont maintenant reconnus pour leurs effets nutritionnels bénéfiques, plus particulièrement en ce qui concerne la nécessité d'apports équilibrés en acides gras polyinsaturés (AGPI) oméga-6 et oméga-3. Toutefois, améliorer les profils lipidiques alimentaires *via* des apports accrus en AGPI conduit à augmenter les risques de (per)oxydation, au détriment possible de leurs qualités technologiques, sensorielles et nutritionnelles. Les lipides alimentaires présentent des structures moléculaires et supramoléculaires très variées qui influent sur ces propriétés. L'objectif de cet exposé est de résumer les connaissances sur les liens entre les structures lipidiques alimentaires, leur oxydation et leur devenir métabolique. Après une description des principales structures impliquant les lipides alimentaires, des échelles nanométrique à macroscopique, nous ferons un tour d'horizon des données actuelles concernant (i) l'influence des structures lipidiques sur la digestion et l'absorption, (ii) l'oxydation des lipides alimentaires, plus particulièrement lorsqu'ils sont émulsionnés, (iii) les conséquences de l'oxydation des lipides alimentaires sur le stress oxydant métabolique. Nous montrons ainsi que les innovations en matière de formulation alimentaire devront intégrer une structuration adaptée des lipides de sorte que leur métabolisme puisse être orienté vers leurs bénéfices nutritionnels, en limitant les risques liés à la peroxydation des acides gras polyinsaturés dans l'aliment et au cours de la digestion.

Mots-clés : lipides, structures, acides gras, aliments, oxydation, métabolisme

Abstract: Metabolic impact of lipid structure and oxidation in foods

Even if excessive lipid consumption should be avoided, dietary lipids are now recognized as having various beneficial nutritional effects, especially regarding the need for a balanced supply in both omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA). However, improving the lipid profiles through an increase of PUFA supply also increases risks of (per)oxidation with possible negative consequences for food technological, sensory and nutritional properties. Food lipids exhibit various molecular and supramolecular structures that intervene in the above properties. The objective of this talk is to sum up the knowledge about the links between food lipid structures, their oxidation and their metabolic fate. After a description of the main nanometric to macroscopic structures encountered by food lipids, we summarize the actual data concerning: (i) the influence of lipid structures on lipid digestion and absorption, (ii) oxidation of dietary lipids, especially when dispersed as water-in-oil emulsions, (iii) the consequences of oxidation of dietary lipids on metabolic oxidative stress. We show that future innovative food formulations should integrate an adequate structuration of lipids so that their metabolism could be oriented toward their nutritional benefits, limiting the risks linked to peroxidation of the unsaturated fatty acids in the food and during digestion.

Keywords: lipids, structures, fatty acid, foods, oxidation, métabolism

Introduction

Les lipides sont présents dans toutes les matières premières animales (viande, poisson, lait, œuf) et végétales (grains, graines, fruits et légumes). Ils constituent les constituants majeurs des matières grasses et huiles alimentaires. Que les aliments soient bruts ou transformés, les lipides y ont des fonctions nutritionnelles, sensorielles et technologiques. Les lipides sont aussi une matière première susceptible d'être vectrice d'innovations dans des domaines aussi variés que la formulation d'aliments fonctionnels et/ou enrichis pour des cibles nutritionnelles spécifiques (alimentation infantile, personnes âgées, pathologies chroniques, etc.), pour la nutrition entérale voire dans les domaines de la cosmétique.

D'un point de vue nutritionnel, les lipides ont été longtemps considérés surtout pour leur fort apport énergétique. Ils ont cependant vu ces dernières années leur statut modifié au vu des nombreux rôles qu'ils peuvent avoir dans la construction et le métabolisme cellulaire et comme précurseurs de nombreux composés actifs. Pour prévenir les principales pathologies liées aux habitudes alimentaires (maladies cardio-vasculaires, diabète, obésité, cancers) la part recommandée des lipides dans l'apport énergétique chez l'adulte est de 35 à 40 % (AFSSA, 2010). Cette fourchette permet d'assurer la couverture des besoins en acides gras polyinsaturés (AGPI) indispensables pour la croissance et les fonctions physiologiques et non synthétisables par l'homme et prend en compte la prévention des pathologies. Ainsi pour l'acide linoléique C18:2 n-6 (LA), précurseur de la famille des oméga-6, l'apport nutritionnel conseillé (ANC) a été fixé à 4% de l'apport énergétique. Pour l'acide alpha-linolénique C18:3 n-3 (ALA), précurseur de la famille des oméga-3 l'ANC a été fixé à 1% de l'apport énergétique (AE) avec un rapport acide linoléique/acide alpha-linolénique (oméga-6/oméga-3) conseillé inférieur à 5. Des ANC ont également été fixés pour des AGPI à longues chaînes de la série oméga-3 : 250 mg par jour pour le DHA (acide docosahexaénoïque, C22 :6 n-3) et 500 mg/j pour EPA (acide eicosapentaénoïque, C20 :5 n-3) + DHA. Les autres AG polyinsaturés, monoinsaturés et saturés sont des nutriments synthétisables *de novo* par l'organisme. L'ANC pour l'acide oléique (C18 :1 n-9) est exprimé par une fourchette de 15 à 20 % de l'AE. L'AFSSA recommande également que la consommation d'acides gras saturés totaux ne dépasse pas 12% de l'apport énergétique total alors que la population française en fait actuellement une consommation excessive (16 % des apports énergétiques en moyenne). Parmi ces acides gras saturés, une attention particulière est actuellement portée aux acides laurique (C12), myristique (C14) et palmitique (C16), athérogènes ce qui ne serait pas le cas de l'acide stéarique (C18). Les lipides sont également des vecteurs pour les vitamines liposolubles (vitamines A, D, E, K), les stérols (cholestérol, phytostérols) et les caroténoïdes.

D'un point de vue technologique, les lipides participent à la structure des aliments, à leurs qualités sensorielles et à leur conservation. Dans le premier cas, sont en jeu les propriétés d'auto-organisation et l'état physique des lipides en présence ou en l'absence d'eau et des autres constituants (protéines, polysaccharides, etc.), propriétés modulées par la température ou les traitements mécaniques par exemple. Les lipides sont ainsi des agents de texture très utiles. Les lipides se comportent également comme solvants et/ou vecteurs d'arômes et de certains colorants. En ce qui concerne le rôle des lipides en tant que précurseurs d'arôme et sur la conservation des aliments, les évolutions des structures moléculaires initiales *via* les réactions d'hydrolyse (lipolyse) et de (per)oxydation des acides gras sont primordiales, que les réactions soient d'origine enzymatique ou non enzymatique. Leur conséquence la plus visible est la formation de composés volatils odorants connus pour participer à la dégradation des caractéristiques aromatiques des aliments lors de leur conservation. Ces réactions d'oxydation, qui touchent en priorité les AGPI, sont susceptibles de se prolonger au cours de la digestion, en particulier en conditions gastriques. Elles provoquent la formation de composés néoformés dont l'impact métabolique est encore mal connu.

Ces fonctionnalités variées des lipides résultent en grande partie de leur diversité moléculaire. En effet, pour une même matière première, les acides gras alimentaires, déjà très divers, sont portés par des molécules lipidiques plus complexes dont les compositions et structures moléculaires varient selon

l'origine (espèce, variété, tissu ou organe) de cette matière première. Cet ensemble de molécules est organisé en structures supramoléculaires qui peuvent être décrites à des échelles allant de quelques dixièmes de nanomètres à quelques millimètres. Ainsi est-il possible d'observer dans les aliments des structures natives ou des structures recomposées à la suite de mélanges de diverses matières premières et/ou de traitements de transformation.

Cette diversité structurale des lipides dans les aliments, résumée dans le premier chapitre de cet article, est susceptible de moduler leurs fonctionnalités, en particulier celles qui sont directement attribuées aux acides gras. Ainsi divers travaux, dont un rapide aperçu est présenté ci-après (chapitre 2), ont permis de montrer que les structures lipidiques peuvent influencer sur l'absorption et le métabolisme des acides gras. La structuration des lipides dans les aliments offre également des possibilités de maîtrise de l'oxydation des acides gras insaturés dans les aliments, que ce soit au cours de leur préparation ou de leur conservation. Les principales pistes d'intervention sont résumées dans la troisième partie de cet article. L'impact métabolique des composés de peroxydation qu'ils soient formés dans l'aliment ou après son ingestion reste une question ouverte. Le dernier chapitre tente donc de résumer les principales connaissances concernant l'impact possible de l'oxydation des lipides sur le stress oxydant métabolique.

Structures des lipides

Les lipides sont définis comme étant les acides gras, leurs dérivés et les substances qui leur sont apparentées des points de vue de leur biosynthèse ou de leur fonctionnalité. Ils sont caractérisés par la présence d'au moins une chaîne hydrocarbonée et peuvent contenir azote, phosphore et soufre. Ils constituent ainsi un ensemble très hétérogène de molécules organiques en général insolubles ou partiellement solubles dans l'eau et solubles dans les solvants organiques apolaires.

Les acides gras qui sont le motif structural de base des lipides (Figure 1) sont caractérisés par :

- leur longueur de chaîne : la grande majorité des AG naturels sont constitués d'une chaîne linéaire à nombre pair de carbone allant de 4 à 24 carbone, les AG de 10 à 22 carbone étant les mieux représentés ;
- leur insaturation (0 à 6 doubles liaisons) avec des doubles liaisons majoritairement en configuration *cis* et non conjuguées. La position de la double liaison terminale (la plus proche du CH₃ terminal) définit la classification des acides gras insaturés en acides gras des séries n-9 (oméga-9), n-6 (oméga-6) ou n-3 (oméga-3) qui est en rapport avec leur mécanisme de synthèse et leurs fonctions métaboliques.

Les acides gras non estérifiés, ou acides gras libres (AGL), sont présents à faibles concentrations (quelques pourcents au maximum) dans les lipides alimentaires.

Structure moléculaire

Les structures chimiques des lipides les plus courantes sont rappelées dans la Figure 1. L'une des constantes de ces molécules est qu'elles comportent généralement un ou plusieurs acides gras estérifiés sur une molécule de glycérol, constituant la partie apolaire hydrophobe de la molécule.

La part majoritaire de l'apport lipidique alimentaire (80 à 120 g /jour en moyenne) est constituée de triesters d'acides gras et de glycérol : les triglycérides ou triacylglycérols (TAG). Ce sont les constituants très majoritaires des huiles et matières grasses alimentaires. Dans les matières grasses naturelles, la répartition des acides gras n'est pas aléatoire. Ainsi une huile est caractérisée non seulement par sa composition globale en acides gras, mais aussi par sa composition en espèces moléculaires, chaque espèce moléculaire se caractérisant par la nature des acides gras estérifiés en position externe : *sn-1* ou *sn-3*, ou interne (*sn-2*) du glycérol (Figure 1). Divers procédés chimiques ou enzymatiques de synthèse aboutissent soit à une répartition aléatoire des acides gras sur les chaînes glycéridiques

(lipides randomisés) ou au contraire au positionnement spécifique d'un acide gras déterminé en position interne ou externe du glycérol (lipides structurés). Au cours de la digestion, les triglycérides sont progressivement hydrolysés par les lipases digestives en di- et mono-acyl glycérols (DAG et MAG) et acides gras libres (AGL).

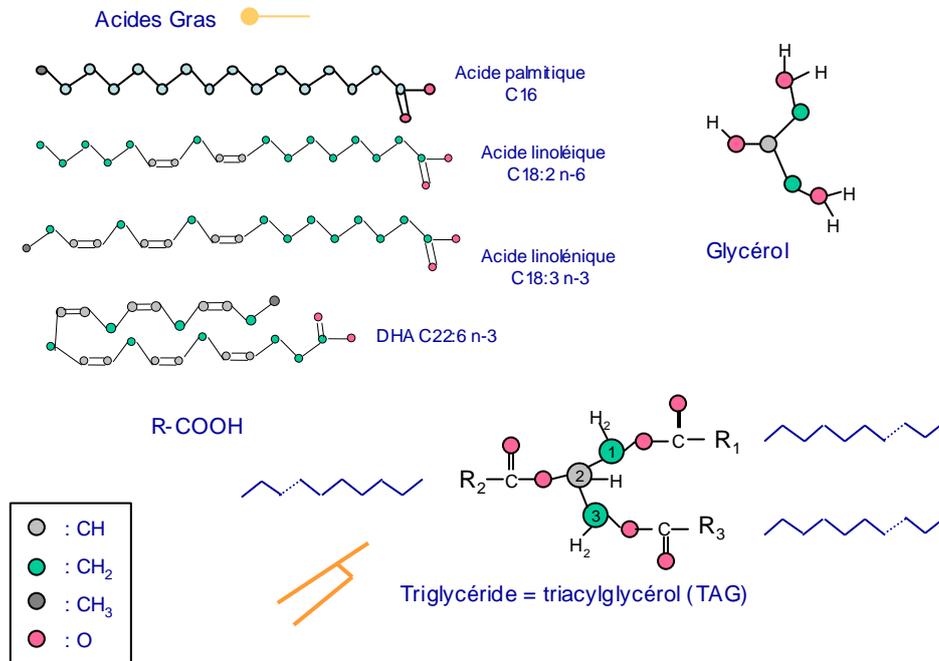


Figure 1 : Représentation schématique de quelques acides gras couramment rencontrés dans les lipides alimentaires et de la structure moléculaire des triglycérides (triacylglycérides)

Une autre classe de lipides importante pour ses fonctionnalités technologiques et nutritionnelles est celle des phospholipides (glycérophospholipides, couramment appelés lécithines en technologie) dans lesquels la fonction alcool du glycérol en position *sn*-3 est estérifiée par un groupement phosphoryle lui-même substitué par un groupement polaire, chargé (phosphatidyl sérine, phosphatidyl inositol,...) ou non (phosphatidyl choline, phosphatidyl éthanolamine). Sur les deux autres fonctions alcool sont fixés soit une, on a alors un lyso-phospholipide, soit deux, chaînes grasses. La chaîne en position *sn*-1 peut être fixée par une liaison ester, éther ou vinyl-éther, ce qui est le cas des plasmalogènes présents dans les produits carnés. Dans les phospholipides naturels, généralement au moins une chaîne grasse est insaturée, le plus souvent en position *sn*-2 (Figure 2). La phosphatidylcholine, qui est un composant majeur des lécithines aurait des effets bénéfiques sur le métabolisme du cholestérol à la fois en raison de la présence de la choline et par les acides gras polyinsaturés qu'elle contient.

On trouve aussi des sphingolipides dans lesquels les acides gras sont fixés sur la sphingosine, dans les membranes des mammifères. Ces composés sont particulièrement abondants dans les tissus nerveux. Les glycolipides dont la partie polaire contient une chaîne glucidique (un à deux galactoses le plus généralement) sont également assez abondants dans les matières premières végétales.

Phospholipides, glycolipides et sphingolipides qui constituent les lipides polaires sont des constituants majeurs des structures cellulaires (lipides membranaires). Ils s'opposent en cela aux lipides neutres (TAG, MAG, DAG) qui sont les lipides de réserve. Ils sont précurseurs de métabolites importants.

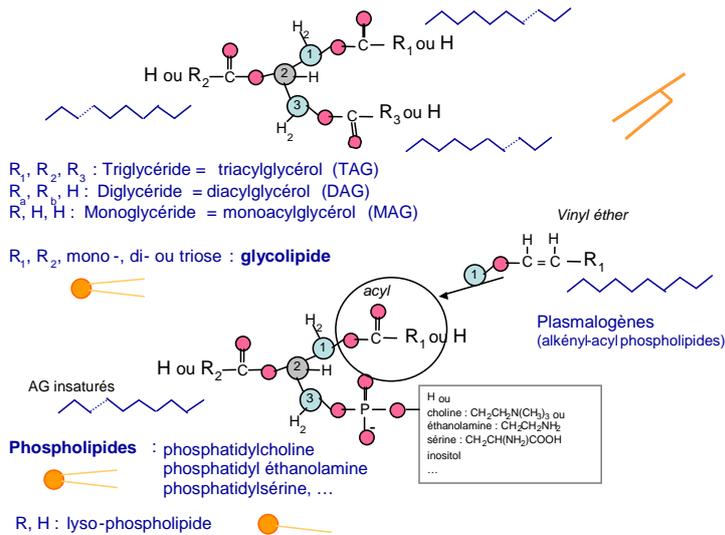


Figure 2 : Structures moléculaires des principales classes de lipides alimentaires

Les données chimiques et de structure moléculaire qui vont principalement conditionner le comportement physique, chimique et métabolique des lipides sont :

- le nombre de chaînes grasses portées par la molécule ;
- leur nature : longueur de chaîne, insaturation, isomérisation *cis* ou *trans* des doubles liaisons, et leur position sur le glycérol ;
- la présence d'un groupement polaire et sa nature.

A l'état solide comme à l'état liquide, en présence d'eau ou à l'état anhydre, les lipides se caractérisent par leur capacité d'auto-organisation qui se traduit par une structuration des lipides à des échelles allant du nm à quelques mm (Figure 3).

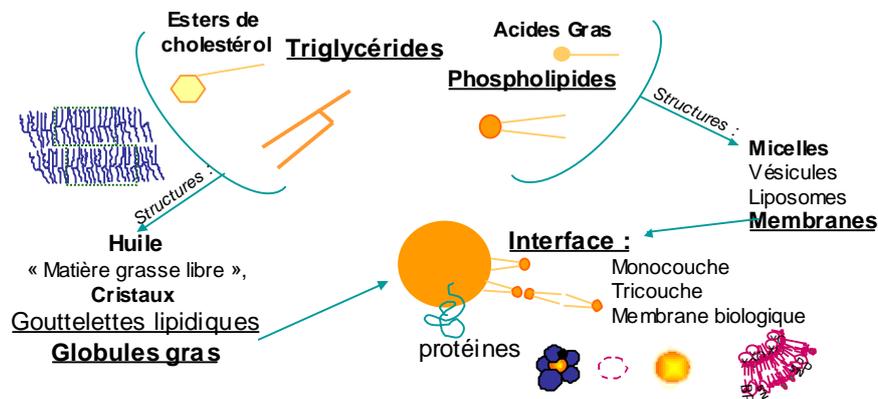


Figure 3 : Représentation schématique des différents niveaux de structures des lipides

Structure supramoléculaire

La présence d'acides gras de longueur de chaîne et insaturation données confère aux lipides un comportement thermique spécifique. La transition des lipides de l'état solide à l'état liquide se produit en effet à une température ou sur une plage de fusion qui dépend directement de la nature des acides gras constitutifs. Les lipides sont capables de s'organiser en une variété considérable de structures cristallines ou liquides-cristallines selon leur nature chimique, mais aussi en fonction des conditions du milieu parmi lesquelles la température et l'hydratation sont des facteurs déterminants : c'est ce que l'on définit comme étant le polymorphisme.

Structures à l'état solide : cristallisation des triacylglycérides (TAG)

A l'état solide, les chaînes hydrocarbonées, s'arrangent en sous-cellules cristallines, qui se répètent pour aboutir à la totalité de la structure de la région observée. Pour un même lipide, différents motifs de sous-cellule peuvent être observés (Figure 4 - gauche), ceci en fonction des conditions de cristallisation (température et cinétique). Dans le cas des lipides complexes, on observe des sous-cellules hybrides car les arrangements latéraux des chaînes sont soumis à des contraintes liées aux têtes polaires. Cette organisation latérale des lipides va de pair avec un empilement longitudinal. Les triglycérides cristallisent tête-bêche, avec deux chaînes parallèles et accolées dans une direction opposée à celle de la troisième, formant des strates dont l'épaisseur correspond à deux ou trois empilements de chaînes d'AG (Figure 4 - droite).

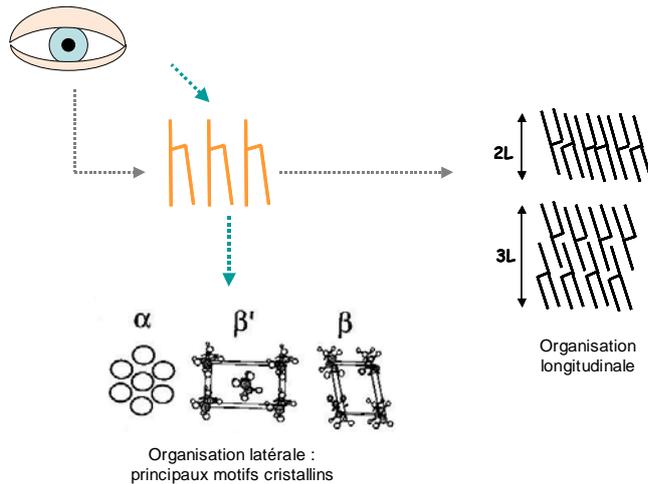


Figure 4: Formes cristallines de triglycérides : organisation latérale des chaînes grasses (gauche) en structures cristallines de type α , β' ou β , et organisation longitudinale en strates correspondant à 2 ou 3 empilement des chaînes d'acides gras (Ollivon et Perron, 1992)

L'arrangement tridimensionnel des cristaux de matière grasse à l'état solide finit par créer un réseau insérant la matière grasse encore à l'état liquide, constituée des espèces plus insaturées (Figure 5). La structure de ce réseau cristallin dépend des conditions thermomécaniques subies par l'ensemble. Cette coexistence de matières grasses solide et liquide au sein d'un même continuum, est très importante pour les propriétés texturales des produits. Elle influence aussi considérablement la libération et la perception des composés d'arôme. Les composés odorants hydrophobes sont en effet solubilisés de façon préférentielle dans la phase lipidique liquide (Bongard et al., 2006). Elle pourrait également influencer les phénomènes d'oxydation, du fait de l'effet de concentration des espèces oxydables.

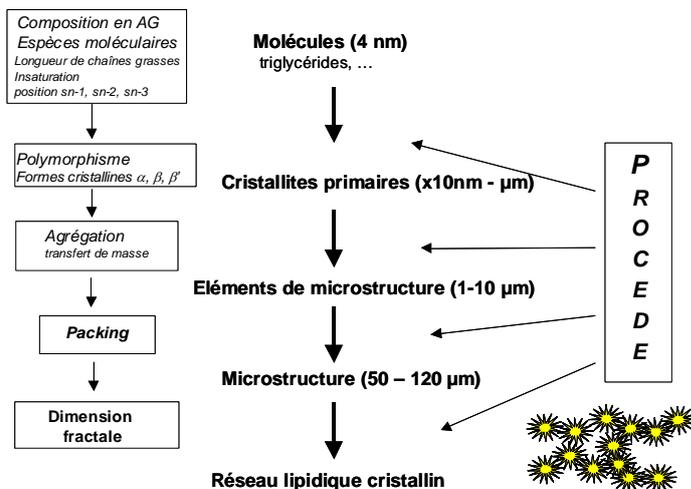


Figure 5 : Organisation cristalline des lipides à différentes échelles

Micelles et phases liquides cristallines : lipides polaires en milieu aqueux

Les lipides, en particulier les lipides polaires, mais également les acides gras libres (AGL), monoacylglycérides (MAG) et diacylglycérides (DAG) sont des molécules hydrophobes caractérisées par une structure amphiphile. C'est à dire qu'elle présentent une partie hydrophobe : la ou les chaînes d'acide gras, et une partie hydrophile : tête polaire des phospholipides, fonctions acide carboxylique ou alcool libres des AGL, MAG et DAG. Une grande part de leurs propriétés physicochimiques, en particulier en présence d'eau, et des conséquences pratiques qui en découlent, sont liées à cette amphiphilie.

En présence d'eau et au delà d'une concentration très faible, appelée concentration micellaire critique, les lipides s'agrègent pour former, dans le cas des lipides monocaténares (AGL, MAG, lysophospholipides) des micelles ou pour les lipides bicaténares des phases liquides cristallines.

Structures des lipides en présence d'eau

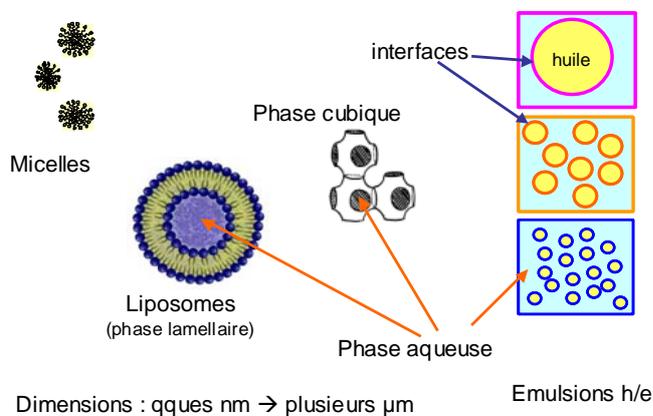


Figure 6 : Principales structures lipidiques en présence d'eau

Les micelles ont une structure sphérique dans laquelle les têtes polaires sont situées à la surface et les chaînes hydrocarbonées sont enfouies à l'intérieur (Figure 6). La phase liquide cristalline la plus fréquemment rencontrée, par exemple dans les membranes biologiques, est la phase lamellaire. Elle est constituée de bicouches de lipides dans lesquelles les chaînes d'AG se font face. Les lécithines alimentaires dispersées en milieu aqueux s'organisent généralement ainsi, formant des liposomes. Ces vésicules lipidiques dont la taille varie de 20 nm à quelques dizaines de μm sont constituées d'une ou plusieurs bicouches lipidiques qui ensèrent de la phase aqueuse. Les liposomes présentent des propriétés intéressantes comme leur perméabilité à différents solutés, leur possibilité d'interagir avec ou de retenir des solutés hydrophiles ou hydrophobes, leur capacité à s'agréger selon la température et les caractéristiques de leur surface. Il est à noter que dans le cas de mélanges de lipides polaires complexes, des phénomènes de ségrégation et séparation latérale de phase peuvent conduire à une organisation latérale des espèces moléculaires lipidiques et la formation d'îlots concentrant certains composés (cas des « rafts » membranaires), îlots ayant des fonctionnalités spécifiques.

De nombreuses autres structures (hexagonales, cubiques, ...) peuvent aussi se former selon les conditions du milieu (hydratation, ions, température, ...) et les caractéristiques géométriques et physicochimiques (charge) des molécules concernées.

Emulsions

Une émulsion est une dispersion de deux liquides non miscibles l'un dans l'autre. La zone de contact, entre la phase dispersée et la phase continue constitue l'interface. L'ajout d'émulsifiants, qui sont de nature protéique ou lipidique (phospholipides, diglycérides ou surfactants de synthèse) permet de stabiliser les émulsions car ces molécules tensio-actives s'adsorbent à l'interface, diminuant la tension

interfaciale et l'énergie du système. Le film interfacial ainsi formé, constitué généralement d'une monocouche d'émulsifiants, peut être chargé et contribuer, grâce à des répulsions électrostatiques, au maintien de la stabilité de l'émulsion. La formation autour des gouttelettes d'interfaces mono- ou multicouches constituant une barrière protectrice contre la déstabilisation physique et l'oxydation est un enjeu important et fait actuellement l'objet de recherches.

Lorsque la phase dispersée est de nature lipidique et la phase continue une phase aqueuse, on parle d'émulsion huile dans eau (h/e ou o/w). Le lait et la mayonnaise en sont deux exemples. Lorsque c'est la phase aqueuse qui est dispersée dans la phase lipidique, comme dans le beurre ou la margarine, on parle d'émulsion eau dans huile (e/h ou w/o).

Dans les aliments, la taille des gouttelettes de phase dispersée est très variable. Elle peut aller du dixième de μm , voire moins, à plusieurs centaines de μm . Or, à volume de phase dispersée constant, plus les gouttelettes sont petites et nombreuses et plus l'aire interfaciale augmente. Ainsi, diminuer le diamètre des gouttelettes par 10 conduit à multiplier par 10 l'aire interfaciale et par 1000 le nombre de gouttelettes.

En pratique, une émulsion n'est pas constituée de gouttelettes d'une seule taille mais présente une distribution de tailles qui peut être très étendue, même si la distribution est souvent centrée autour d'une valeur moyenne. Par commodité, on décrit l'émulsion par un diamètre moyen et une déviation standard mesurant la largeur de la distribution.

Organisation des lipides dans les aliments

Les lipides et matières grasses sont rarement consommés en l'état. Ils sont une partie constitutive des aliments. Soit ils y conservent l'organisation native qu'ils avaient dans les organes et tissus biologiques, soit ils s'y réorganisent en fonction des autres constituants en présence et des traitements subis.

Ainsi, dans les aliments peu transformés, on retrouve les structures cellulaires d'origine (membranes biologiques, organites cellulaires) et/ou les organes de stockage (adipocytes du tissu adipeux, oléosomes des graines, globule gras du lait non homogénéisé, lipoprotéines de l'œuf : Figure 7 - haut). A noter également la présence à l'état natif de molécules d'acide gras ou de monoglycérides dans certains amidons.

Dans les aliments transformés, les lipides sont (Figure 7) :

- soit sous forme d'une phase continue homogène essentiellement triglycéridique, solide ou partiellement solide, contenant éventuellement des particules solides (chocolat, cacahuètes ou amandes grillées) ou des gouttelettes d'eau (émulsions eau-dans-l'huile : margarines, beurre, pâtes à tartiner) ;
- soit sous forme d'émulsions huile-dans-l'eau : mayonnaise, sauces) dont la phase aqueuse peut être gélifiée (produits laitiers frais) voire foisonnée (mousses) ;
- soit dispersés sous forme d'inclusions de tailles très variables (jusqu'à quelques mm), parfois partiellement fusionnées, dans une matrice solide (fromages, saucissons, saucisses et émulsions charcutières, biscuits) ;
- soit encapsulés et/ou adsorbés dans et sur une matrice solide faiblement hydratée constituée de protéines et polysaccharides (produits céréaliers et biscuitiers, produits extrudés) ;
- parfois ils recouvrent l'extérieur du produit et diffusent plus ou moins vers l'intérieur (produits de friture).

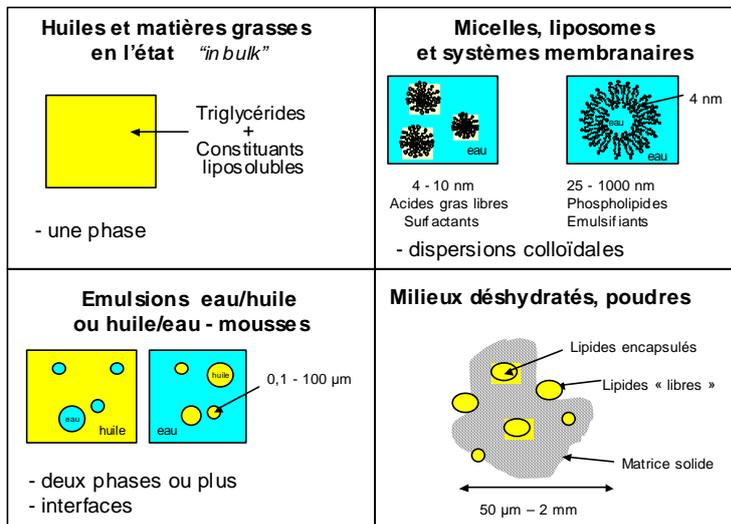
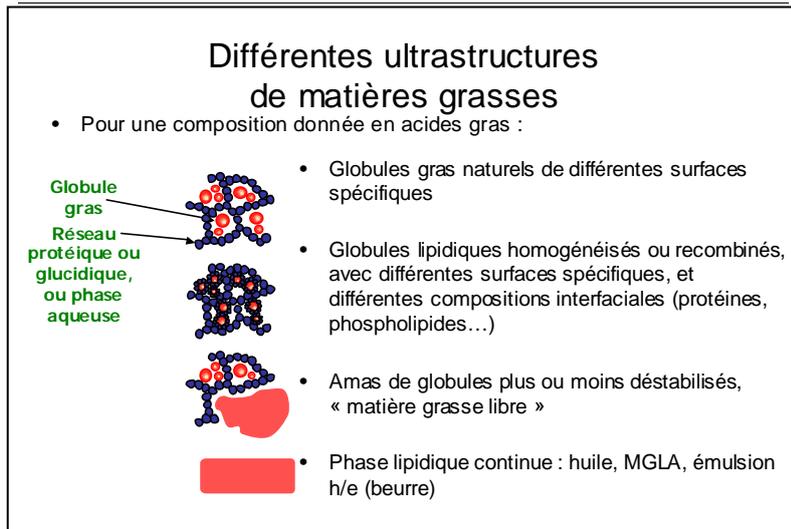


Figure 7 : Représentations schématiques de la structure des lipides dans les aliments formulés

Dans les structures caractérisées par la présence d'une phase triglycéridique identifiable, les lipides polaires (mono- et diglycérides, lécithines, etc.), présents à faibles concentrations dans les matières premières ou ajoutés comme agents émulsifiants s'adsorbent aux interfaces (air-eau, air-huile) qu'ils stabilisent conjointement aux émulsifiants de nature polymérique (protéines, polysaccharides : voir paragraphe précédent). En outre, les lipides polaires peuvent s'organiser dans la phase aqueuse sous forme de micelles, vésicules lipidiques ou autres structures ou/et interagir directement avec les autres constituants (protéines et polysaccharides) pour former des complexes participant aux propriétés techno-fonctionnelles (produits céréaliers par exemple).

Pour plus d'informations, le lecteur intéressé par les structures des lipides pourra se reporter à de nombreux ouvrages et articles, parmi lesquels certains ont plus particulièrement servi aux auteurs pour cette synthèse (Gunstone, 2004; Karleskind, 1992; Larsson, 2004; 1994; Larsson et al., 2006; Lopez et al., 2005; Marangoni et Tang, 2008; McClements, 2005; Ollivon, 2005; Ollivon et al., 2005; Small, 1986).

Impact des structures lipidiques sur la digestion et l'absorption des acides gras

D'après de récents travaux, la détection des lipides en bouche serait la première étape stimulant la digestion et l'absorption des lipides (Mattes 1996; Laugerette, Passilly-Degrace et al. 2005; Mattes 2009). Il reste à savoir si les différences de goût et de texture de lipides différemment structurés dans les aliments induiraient une réponse digestive différente. Toutefois, à l'heure actuelle, la plupart des travaux de recherche nous renseignent surtout sur l'importance de différentes structurations des lipides sur leur digestion dans le tractus digestif et l'absorption intestinale des acides gras.

Importance de la structure moléculaire des triglycérides sur la digestion et l'absorption

Dans les aliments, la plupart des acides gras sont estérifiés sous forme de triglycérides. Or, la lipase gastrique lyse préférentiellement les acides gras qui sont estérifiés en position externe dite *sn-3*, tandis que la lipase pancréatique lyse préférentiellement les deux positions externes *sn-1* et *sn-3* (Figure 8) (Verger 1980; Carriere, Renou et al. 2000; Mu et Hoy 2004). Des acides gras libres et des 2-monoglycérides sont ainsi libérés, qui sont majoritairement absorbés par les entérocytes, cellules de l'épithélium intestinal assurant l'absorption des nutriments, où ils sont ré-estérifiés en triglycérides et transportés dans le sang par les chylomicrons. Il est à noter que, 75% des acides gras situés en position *sn-2* dans les triglycérides alimentaires sont maintenus en position *sn-2* dans les triglycérides des chylomicrons (Armand 2007). De plus, des matières grasses présentant une prédominance d'AG saturés en position *sn-2* induiraient une concentration circulante en chylomicrons dans le sang après la digestion (appelée lipémie postprandiale) plus élevée et plus prononcée (Berry et Sanders 2005), ce qui pourrait participer au risque cardiovasculaire (Lefevre, Kris-Etherton et al. 2004).

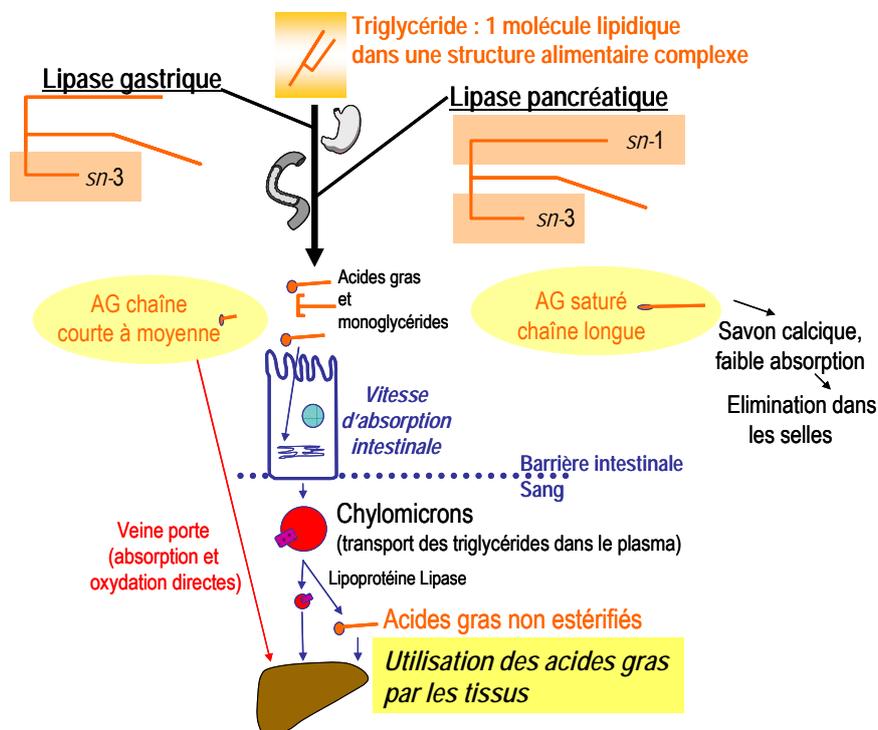


Figure 8 : Etapes principales dans la digestion des triglycérides alimentaires, impliquées dans l'absorption des acides gras et leur devenir métabolique. La spécificité des lipases digestives pour les acides gras situés sur les différentes positions *sn-1,2* ou *3* des triglycérides sont surlignées. NB : la structure des lipides dans la lumière intestinale est simplifiée (en conditions physiologiques il s'agit de micelles mixtes contenant acides gras, monoglycérides, sels biliaires, stérols et lysophospholipides).

Il est à noter que la matière grasse du lait des ruminants a la particularité de contenir des acides gras à chaîne courte, localisés principalement en position *sn*-3 et absorbés directement vers la veine porte pour être orientés vers la β -oxydation dans le foie, c'est à dire pour leur utilisation en vue de libérer l'énergie nécessaire à la cellule sous forme d'ATP (Small 1991). D'autre part, certaines matières grasses contenant de l'acide stéarique (C18:0), comme le beurre de cacao, sont moins absorbées à cause de la présence de triglycérides portant de l'acide stéarique et possédant un point de fusion supérieur à la température corporelle ($>37^{\circ}\text{C}$) (Berry et Sanders 2005; Berry, Miller et al. 2007). Ces matières grasses étant encore partiellement solides dans le tractus digestif, cela semblerait limiter l'activité des lipases. Les acides gras saturés à chaîne longue et estérifiés en position *sn*-1 et *sn*-3 sont aussi moins susceptibles d'être absorbés du fait de leur interaction avec le calcium et la formation de savons insolubles dans le milieu intestinal qui sont excrétés dans les fèces (Lorenzen, Nielsen et al. 2007). Différentes revues bibliographiques dressent un état de l'art sur ces effets de la composition et de la structuration des triglycérides sur l'absorption et le devenir des acides gras (Small 1991; Mu et Hoy 2004; Berry 2009).

Importance de la structure des émulsions sur la digestion et l'absorption

Au-delà de la structure des molécules de triglycérides, leur organisation à l'échelle supramoléculaire telle qu'elle est présente dans de nombreux produits alimentaires (voir chapitre précédent) peut aussi influencer leur vitesse et leur degré de digestion et d'absorption. Les travaux se sont focalisés sur l'impact de divers paramètres caractérisant la structure des lipides dispersés sous forme d'une émulsion. Chez l'homme, la taille des gouttelettes de matière grasse émulsionnée est un facteur qui module la biodisponibilité des acides gras (Favé, Coste et al. 2004). Selon la taille des gouttelettes lipidiques, leur hydrolyse digestive peut aller de 5 à 37% dans l'estomac et de 30 à 75% dans le duodénum. Les plus petites gouttelettes sont plus lipolysées (i) car elles présentent une interface plus grande sur laquelle plus de molécules de lipases peuvent agir et (ii) cette interface est moins rapidement saturée par les acides gras libérés qui inhibent la lipase gastrique au-delà d'une concentration interfaciale critique (Verger 1980; Carriere, Renou et al. 2000; Armand 2007). D'autre part, la composition de l'interface des gouttelettes a aussi son importance car les lipases digestives n'ont accès aux triglycérides, constitutifs du cœur des gouttelettes, qu'au travers de cette interface. Ainsi, chez les prématurés, les globules gras du lait humain recouverts de leur membrane biologique d'un diamètre moyen de $3,5\ \mu\text{m}$ (Michalski, Briard et al. 2005) sont plus efficacement lipolysés dans l'estomac que les gouttelettes lipidiques homogénéisées des laits infantiles d'un diamètre moyen de $\sim 0,3\ \mu\text{m}$ (Favé, Coste et al. 2004). Chez le rat, l'ingestion de gouttelettes homogénéisées ($<1\ \mu\text{m}$, couvertes de protéines laitières) induit une métabolisation et une oxydation plus lente des triglycérides qu'à partir de globules gras naturels entourés d'une membrane biologique et de matière grasse laitière anhydre non émulsifiée (Michalski, Briard et al. 2005; Michalski, Soares et al. 2006). Il a donc été suggéré de vérifier si la structuration de la matière grasse en émulsion aurait des conséquences sur la satiété et la régulation de la prise alimentaire, ainsi que sur la lipogénèse (Michalski, Briard et al. 2005).

Chez l'homme, de petites gouttelettes d'émulsion ($1\ \mu\text{m}$), malgré leur lipolyse plus poussée, sont métabolisées plus lentement que de grosses gouttelettes ($10\ \mu\text{m}$) car la structure du caillé dans l'estomac et la libération plus rapide et plus importante d'acides gras libres ralentit la vidange gastrique (Armand et al. 1999). Toutefois, l'émulsification d'une huile en utilisant des phospholipides comme agent émulsifiant (lécithine) en augmente l'absorption intestinale (Garaiova et al. 2007; Laugerette, Vors et al. 2010). Un repas incluant une huile végétale émulsionnée aboutit ainsi à une lipémie plus élevée au cours de la digestion qu'un repas incluant du beurre dans lequel la phase grasse est continue et dont l'émulsification se fait au cours de la digestion (Mekki et al., 2002).

L'absorption intestinale des lipides peut donc être modulée par la structuration des gouttelettes d'émulsion : taille, composition de l'interface. Les travaux de recherche concernant l'optimisation de la structure des émulsions de manière à optimiser leur devenir métabolique sont ainsi en plein essor

depuis quelques années comme en témoignent différentes revues bibliographiques (Armand 2008; McClements, Decker et al. 2008; Michalski 2009; Singh, Ye et al. 2009).

Oxydation des lipides insaturés alimentaires

Du fait de leur importance nutritionnelle, les acides gras insaturés sont des composants importants de nombreuses formulations alimentaires. Toutefois, ces acides gras sont sensibles à l'oxydation. De nombreux articles et ouvrages de synthèse peuvent être consultés sur le sujet parmi lesquels en premier lieu l'ouvrage de Frankel (Frankel, 2005) ; voir également les articles suivants : Frankel, 2001; Genot et al., 2004; Genot et al., 2003; McClements et Decker, 2000.

L'oxydation des lipides est une réaction auto-catalytique. Il s'agit d'un enchaînement de réactions radicalaires se déroulant schématiquement en trois étapes : amorçage, propagation et terminaison (Figure 9).

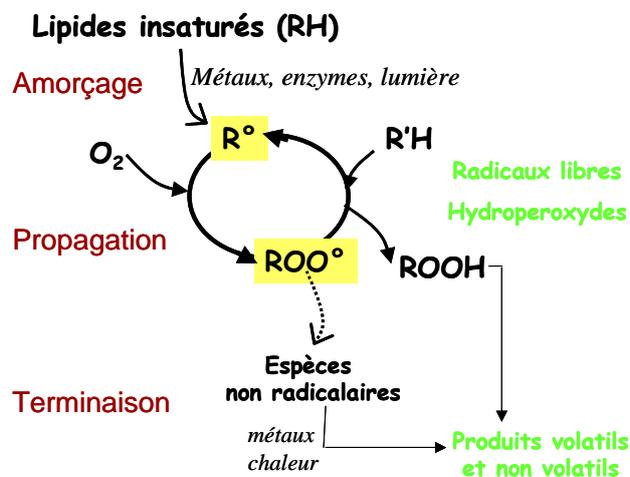


Figure 9 : Représentation schématique des principales étapes de l'oxydation des lipides

Dans les AGPI longue chaîne de la série oméga-3, l'amorçage est favorisée par la présence de 5 ou 6 doubles liaisons non conjuguées, et donc de 4 ou 5 hydrogène en position *bis*-allylique particulièrement labiles. Il est également favorisé par une élévation de température, la présence d'ions métalliques (FeII ou FeIII, CuI), d'hydroperoxydes préexistants, de systèmes enzymatiques produisant des espèces activées de l'oxygène ou de catalyseurs enzymatiques (lipoxigénase). L'amorçage est immédiatement suivi de la fixation de l'oxygène moléculaire, avec formation des hydroperoxydes. L'oxydation de l'EPA aboutit ainsi à la formation de 8 isomères de position ayant des configurations *cis,trans* ou *trans,trans*, soit 16 monohydroperoxydes et 20 pour le DHA auxquels il faut ajouter des dihydroperoxydes, des epoxy hydroperoxydes, et des molécules obtenues par cyclisation des radicaux peroxy (hydroperoxy epidioxydes, hydroperoxy bicycloendoperoxydes). Ces hydroperoxydes sont instables, en particulier en présence d'ions des métaux de transition. Ils se combinent lors de la phase de terminaison pour former des dimères ou des polymères, ou se décomposent. Ils génèrent alors de nombreux composés secondaires non radicalaires possédant des fonctions chimiques variées (aldéhydes saturés et insaturés dont le malon-dialdéhyde (MDA) et les 4-hydroxyalkénals, cétones, alcools, acides, hydrocarbures, furanes, ...). Ces composés sont, soit des molécules de faible poids moléculaire souvent volatiles et odorantes, soit des produits non volatils qui restent porteurs de la structure glycéridique initiale ; c'est par exemple le cas des aldéhydes estérifiés ou « *core-aldéhydes* ».

La complexité des réactions mises en jeu fait que, malgré les nombreux travaux dont elle a fait l'objet, la connaissance des mécanismes réactionnels de l'oxydation des lipides reste incomplète. L'oxydation des lipides continue à faire l'objet de recherches afin d'être capable de la comprendre et la maîtriser.

Structure moléculaire et oxydation des lipides enrichis en AGPI

Dans une phase lipidique continue, la stabilité à l'oxydation des lipides diminue lorsque leur niveau d'insaturation augmente. La même observation peut être faite avec des huiles, des émulsions, avec des phospholipides sous forme de liposomes (Meynier et al., 1998) ou dans des systèmes plus complexes. Par exemple, dans des liposomes préparés avec des phospholipides extraits de muscle, au sein des acides gras totaux, les acides les plus insaturés (EPA, DHA et acide arachidonique) sont oxydés le plus rapidement. Au sein des classes de phospholipides, la phosphatidyl-éthanolamine (PE) qui est la plus insaturée et riche en plasmalogènes (voir Figure 2 et paragraphe '*Structures moléculaires*'), est également la plus vite dégradée. De même dans la viande, les phospholipides du muscle plus insaturés que les triglycérides, sont la cible privilégiée de l'oxydation, et au sein des phospholipides, les espèces les plus insaturées comme celles de la PE sont les plus touchées (Gandemer, 1999, 2002; Genot et al., 1998; Ngah, 1996). On observe que parmi les espèces moléculaires de phosphatidyl-choline, seules les espèces alkényl-acyls (plasmalogènes) subissent une détérioration significative (Genot et al., 1998). Ceci serait à relier à des effets attribués aux plasmalogènes de protection contre l'oxydation des autres phospholipides (Reiss, et al., 1997). En effet, les produits de la réaction limiteraient la propagation de l'oxydation au contraire des radicaux peroxydes issus de l'oxydation des acides gras. Il est à noter que des effets antioxydants des phospholipides, parfois en synergie avec des tocophérols et attribués notamment à la tête polaire éthanolamine ont été observés dans divers systèmes (Hidalgo et al., 2008; Judde et al., 2003; Takenaka et al., 2007). A l'inverse, la présence d'acides gras libres dans les huiles est réputée pour favoriser leur oxydation. Selon Waharo et coll., ce phénomène résulterait, dans les émulsions tout au moins, de la capacité des AGL à attirer les ions métalliques pro-oxydant à l'interface, facilitant amorçage et propagation de la réaction (Waharo et al., 2009).

L'observation d'une oxydabilité croissante des AG en fonction de leur insaturation n'est pas toujours vérifiée. L'oxydabilité des acides gras polyinsaturés à chaîne longue dispersés sous forme d'acides gras libres en solution aqueuse est en effet d'autant plus faible qu'ils comportent de doubles liaisons (Bruna et al., 1989, Miyashita et al., 1993). Ceci a conduit Terao en 2001 à proposer d'hydrolyser par une lipase les huiles de poissons émulsionnés pour les protéger de l'oxydation (Terao, 2001). Cette protection contre l'oxydation des AGPL-LC dispersés en milieux aqueux est attribuée à leur conformation dans ces systèmes, limitant l'accès des catalyseurs aux hydrogènes labiles. Une autre hypothèse est celle d'une migration rapide des radicaux peroxydes formés à la surface des micelles liée à leur polarité, empêchant la propagation de la réaction.

Certains travaux semblent montrer que la vitesse d'oxydation des AGPI dépend également de la structure chimique des lipides sur lesquels ils sont fixés. Par exemple, il a été observé une oxydation du DHA plus rapide quand il est fixé sur un triglycéride que s'il est sous forme d'ester éthylique ou dans une molécule de phospholipide (Song et al., 1997). Dans les triglycérides, l'oxydabilité des AGPI dépend de leur position sur le glycérol et de la longueur de chaîne des acides gras voisins (Endo et al., 1997). Ainsi, après interestérisation, certaines huiles de poisson sont plus stables que les huiles natives sans doute du fait de l'absence dans les huiles interestérisées de triglycérides très insaturés (Kimoto et al., 1994). Cependant, dans une revue récente Martin et coll. (2010) concluent qu'il est difficile de tirer des conclusions définitives à partir des études réalisées jusqu'à présent, certains facteurs comme les antioxydants ou les traitements subis par les lipides selon leur mode d'obtention n'étant pas pris en compte dans les études (Martin et al., 2010).

L'état physique (état solide / état liquide) des triglycérides serait également susceptible d'influer sur leur oxydation *via* des modifications locales des concentrations des substrats (acides gras insaturés) ou des agents pro-ou anti-oxydants (Calligaris et al., 2007; Calligaris et al., 2006; Okuda et al., 2005).

Oxydation des lipides dans les milieux émulsionnés

Dans les systèmes émulsionnés, considérés comme des modèles d'aliments, les cinétiques d'oxydation et leurs facteurs de variation sont sensiblement différents de ceux rencontrés lors de l'oxydation d'une phase lipidique continue. En premier lieu, cette dispersion des lipides favorise leur oxydation (Lethuaut et al., 2002). Elle augmente la surface de contact entre les lipides oxydables et la phase aqueuse à travers laquelle diffuse l'oxygène de l'air et dans laquelle sont dissous des agents pro-oxydants. Ainsi quand les lipides sont dispersés ou émulsionnés dans une phase aqueuse, leurs cinétiques d'oxydation sont plus rapides que celles observées dans le cas des phases lipidiques continues. L'oxydation est alors régie par des phénomènes locaux faisant intervenir la localisation et des interactions entre les multiples acteurs de l'oxydation. L'interface huile/eau, lieu de rencontre des substrats de la réaction (oxygène diffusant de l'extérieur et acides gras insaturés), est en effet un lieu d'échange facilitant ou freinant pénétration et diffusion des métaux ou des radicaux hydrosolubles. Elle est donc considérée comme jouant un rôle stratégique dans l'oxydation des lipides dispersés (Frankel, 2005; Genot et al., 2003; McClements et al., 2000; Jacobsen et al., 2008). L'augmentation de la surface d'interface favorise les contacts de la phase lipidique avec les autres constituants situés dans la phase aqueuse ou à l'interface, qu'ils soient des agents pro-oxydants ou antioxydant. Ainsi, contrairement à ce qui pourrait être attendu, une diminution de la taille des gouttelettes d'huiles ne conduit pas systématiquement à une diminution de la stabilité oxydative du système (Let et al., 2007; Sorensen et al., 2007) car ce qui est observé est la résultante d'effets éventuellement antagonistes. Par exemple, nous avons observé une augmentation de la vitesse d'oxydation d'émulsions stabilisées par une protéine, le sérum albumine bovine, beaucoup plus faible que celle attendue au vu de l'augmentation de l'aire interfaciale (Lethuaut et al., 2002), probablement en raison d'activités antioxydantes exercées par la protéine (Villiere et Genot, 2006; Villiere et al., 2005). Les caractéristiques de l'interface : composition, épaisseur, charge, etc. sont aussi susceptibles de moduler le déroulement des différentes étapes de l'oxydation. Par exemple, il est attendu qu'une charge positive de l'interface empêche la fixation des ions métalliques et ralentisse le développement de l'oxydation (McClements et al., 2000; Mei, Decker et McClements, 1998), même si des résultats en contradiction avec cette règle générale peuvent être observés, en particulier pour des émulsions stabilisées avec des protéines. Dans la majorité des études, réalisées en présence d'excès d'émulsifiant, les émulsions stabilisées par des protéines se révèlent moins oxydables que les émulsions stabilisées par des surfactants. Par contre, l'inverse est observé quand l'émulsifiant n'est pas utilisé en large excès (Berton et al., 2010). Les caractéristiques de la phase aqueuse, comme sa composition ou son pH, peuvent en effet notablement influencer sur le déroulement de l'oxydation. Par exemple l'ajout d'EDTA (acide éthylènediamine tétra-acétique), chélateur des métaux, est très efficace pour accroître la stabilité des émulsions, et dans certaines conditions, des protéines comme les caséines pourraient jouer ce même rôle (Villière et al., 2005). De même, la répartition des antioxydants entre les phases du système, est un facteur à prendre en compte.

Au cours de la digestion

L'oxydation des lipides est susceptible de se produire à tous les stades de la transformation, de la conservation et de l'utilisation des produits alimentaires contenant des lipides insaturés, dès lors qu'ils sont exposés à des élévations de température ou exposés à la lumière en présence d'oxygène. Les traitements mécaniques contribuent également à dissocier les structures natives protectrices et à mettre en contact substrats et agents pro-oxydants de toutes natures. La digestion est une autre étape au cours de laquelle des dégradations oxydatives sont susceptibles de se produire. En effet, lors d'un repas, les aliments sont déstructurés et dilués par la salive en bouche. Puis ils subissent dans l'estomac des agressions chimiques (pH acide), enzymatiques et mécaniques en même temps qu'il sont dilués à la fois par les suc gastriques et les autres éléments du bol alimentaire. Tout ceci se passe en présence d'oxygène (He et al., 1999). Ceci a conduit Kanner et coll. à proposer de considérer l'estomac comme un bioréacteur (Kanner et Lapidot, 2001). Dans ce bioréacteur, l'oxydation serait favorisée par la mise en présence d'aliments contenant des AGPI et du fer soit libre, soit sous forme de fer hémique,

provenant de la viande et produits consommés. A l'inverse, des éléments comme la salive, qui se révèle posséder des capacités antioxydantes (Gorelik et al., 2007), et la consommation d'aliments (fruits et légumes) riches en antioxydants naturels comme les composés phénoliques (Kanner et al., 2001; Lorrain et al., 2010) pourraient participer à une protection contre l'oxydation pendant la digestion. A présent, les travaux réalisés sur ce sujet l'ont été sur des modèles chimiques de la digestion comprenant ou non des sécrétions gastriques et devraient être validés par des expérimentation *in vivo*.

Impact possible de l'oxydation des lipides dans les aliments sur le stress oxydant métabolique

Le syndrome métabolique est défini par un ensemble de perturbations métaboliques qui prédispose fortement au développement de maladies cardiovasculaires et à la survenue de diabète de type 2 (non insulino-dépendant, aussi appelé « diabète gras »). Outre une concentration circulante en triglycérides dans le sang élevée, les maladies métaboliques d'origine nutritionnelle comme l'obésité et le diabète de type 2 sont caractérisées par un stress oxydant métabolique. L'excès des radicaux libres du stress oxydatif concourt au développement de nombreuses pathologies comme l'athérosclérose et ses complications ischémiques, coronaires et cérébrales, les maladies neurodégénératives, les complications du diabète et les phénomènes inflammatoires.

Stress oxydant et produits d'oxydation des AGPI dans les maladies métaboliques d'origine nutritionnelle

Le stress oxydant métabolique est défini comme un déséquilibre en faveur de composés pro-oxydants au détriment de composés antioxydants dans l'organisme. Parmi les composés antioxydants on compte par exemple la teneur en vitamine E et en glutathion dans les tissus et dans le plasma sanguin. Parmi les marqueurs de stress oxydant dans le plasma et les urines, on quantifie différents produits finaux de l'oxydation des acides gras polyinsaturés tels que le dialdéhyde malonique (MDA) et les 4-hydroxyalkénals 4-HHE (4-hydroxy-hexénal) et 4-HNE (4-hydroxy-nonénal) (Figure 10). Ces produits finaux d'oxydation des AGPI sont issus de la peroxydation dans l'organisme des AGPI présents plus particulièrement dans les phospholipides composants des membranes cellulaires (Guichardant, Bacot et al. 2006; Guichardant et Lagarde 2009). Le 4-HNE est particulièrement issu de la dégradation oxydation des acides linoléique et arachidonique des membranes (acides gras de la série n-6 ou oméga-6), tandis que le 4-HHE est issu des AGPI de la série n-3 (oméga-3). Le 4-HNE est accumulé dans les membranes cellulaires à des concentrations allant jusqu'à 10 à 20 μM en réponse à des dommages oxydatifs (Esterbauer et Zollner 1989; Esterbauer, Schaur et al. 1991; Uchida 2003).

D'un point de vue biologique, les 4-HHE et 4-HNE sont susceptibles d'exercer différents effets plus ou moins délétères, les effets biologiques du 4-HNE étant à ce jour beaucoup plus étudiés que ceux du 4-HHE. Les alkénals sont des réactifs fortement électrophiles, pouvant réagir facilement avec les groupes neutrophiles des protéines (Uchida, Szweda et al. 1993; Yoritaka, Hattori et al. 1996), les acides nucléiques (Chung, Nath et al. 2000), les lipides (Guichardant, Taibi-Tronche et al. 1998) ou avec les thiols de faible poids moléculaire (ex. : le glutathion, GSH). Une protéine telle une enzyme sur laquelle a réagit un alkénal peut ainsi voir sa fonction biologique altérée.

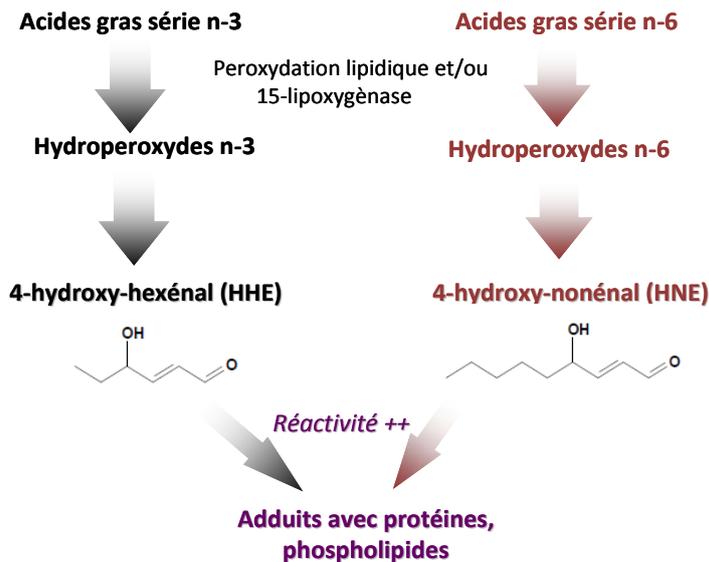


Figure 10 : Les 4-hydroxyalkénals, des produits secondaires de l'oxydation des acides gras polyinsaturés *n*-6 et *n*-3 très réactifs.

Dans le plasma sanguin, la concentration physiologique de 4-HNE est estimée à environ 1,4 $\mu\text{mol/L}$ alors que dans les tissus, celle-ci peut atteindre 20 $\mu\text{mol/L}$ (Esterbauer et Zollner 1989; Esterbauer, Schaur et al. 1991). Sur différents types de cellules en culture et selon les concentrations de 4-HNE utilisées, des activités prolifératives ou anti-prolifératives, ainsi que pro- ou anti-apoptotiques, c'est à dire favorisant ou au contraire ralentissant la mort programmée des cellules, ont été observées (Barrera, Pizzimenti et al. 1996; Ruef, Rao et al. 1998; Cheng, Singhal et al. 1999; Camandola, Poli et al. 2000; Cheng, Singhal et al. 2001; Kakishita et Hattori 2001; Awasthi, Sharma et al. 2003; Leonarduzzi, Robbesyn et al. 2004; Pizzimenti, Menegatti et al. 2009). De plus, le 4-HNE exerce un effet pro-oxydant *in vitro* (Uchida, Shiraishi et al. 1999; Kondo, Oya-Ito et al. 2001), laissant entrevoir qu'il puisse contribuer *in vivo* à entretenir un « cercle vicieux » du stress oxydant et de ses effets métaboliques néfastes. En particulier, le 4-HNE serait un médiateur important entre le stress oxydant et l'inflammation dans les cellules adipeuses (Zarrouki, Soares et al. 2007). D'après d'autres travaux *in vitro*, le 4-HHE issu de la peroxydation des AGPI n-3 serait lui aussi impliqué dans l'activation des voies cellulaires ayant été décrites *in vivo* comme générant une inflammation à bas-bruit de l'organisme en situation de stress oxydant (Lee, Je et al. 2004).

In vivo chez l'homme, le taux de 4-HNE dans le sang, les muscles et les cellules adipeuses est plus élevé chez les sujets obèses que chez les sujets sains. Le 4-HNE peut altérer la fonction des protéines qui jouent un rôle important dans l'anabolisme des lipides et la suppression de l'inflammation dans le tissu adipeux (Russell, Gastaldi et al. 2003; Grimsrud, Picklo et al. 2007; Zarrouki, Soares et al. 2007). De plus, une relation commence à être suggérée entre les 4-hydroxyalkénals et l'apparition du syndrome métabolique par leur effet sur une altération de la signalisation de l'insuline *in vitro* (Pillon, Zarrouki et al. 2009; Pillon, Soulere et al. 2010).

Pour plus d'information, le lecteur intéressé pourra se reporter à la très récente revue de Guéraud et coll. sur le sujet (Gueraud et al., 2010).

Quels effets possibles des composés d'oxydation des AGPI ingérés sur le stress oxydant métabolique ?

Observations issues des travaux sur les apports alimentaires en AGPI

Différents travaux ont étudié l'impact des doses d'AGPI consommés dans les aliments sur le stress oxydant et le processus inflammatoire, puisque ces deux phénomènes sont impliqués dans diverses pathologies humaines. Il est en effet considéré que les régimes alimentaires riches en AGPI n-3 protègent contre diverses maladies incluant les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2 et la

maladie d'Alzheimer. Les acides gras à longue chaîne EPA et DHA jouent un rôle particulier chez les sujets atteints de syndrome métabolique ou chez les diabétiques. En effet, au côté de leurs effets hypotriglycéridémiant précieux pour traiter les dyslipidémies du syndrome métabolique, les AGPI-LC n-3 modulent également la tolérance au glucose, la réponse insulémique (Lovejoy 2002) et l'excitabilité du muscle cardiaque (Sirtori et Galli 2002). Ils freinent aussi l'induction du diabète (Suresh et Das 2003). Leur impact sur le métabolisme lipidique général a été bien étudié, leur rôle majeur consiste ainsi à promouvoir la lipolyse, la β -oxydation des acides gras et à inhiber la lipogénèse. Du point de vue du stress oxydant, certains auteurs ont observé que l'EPA et DHA jouent un rôle important dans la lutte contre le stress oxydant chez les sujets sains (Mori, Puddey et al. 2000) ou chez les patients diabétiques de type 2 (Mori, Woodman et al. 2003). Chez l'homme, l'ingestion des doses faibles d'EPA (100 mg/j) ou de EPA+DHA (180 mg/j) est capable de s'opposer au stress oxydant dans les plaquettes sanguines (Croset, Vericel et al. 1990; Vericel, Calzada et al. 1999).

Cependant, l'utilisation massive de ces AGPI n-3 EPA et DHA en nutrition pourrait ne pas être sans risques sur l'organisme puisque plusieurs études ont montré qu'à de fortes concentrations, ces AGPI agissent comme des agents pro-oxydants. Des études récentes semblent indiquer que la consommation en excès de EPA+DHA (1% des apports énergétiques alimentaires) pourrait être impliquée dans le stress oxydant chez un modèle de rat (Park, Nam et al. 2009). Chez l'homme, les effets d'une consommation de DHA en doses croissantes (200, 400, 800 et 1600 mg/j) sur le système redox et l'activité des plaquettes sanguines a été récemment étudié sur des personnes âgées. A faible dose de DHA (200 mg/j), le niveau du stress oxydant reste faible, comme en témoigne notamment le taux de vitamine E dans les plaquettes sanguines et l'on peut même considérer cet apport comme antioxydant. Cependant, un stress oxydant accru a été observé avec la plus forte consommation de DHA (1600 mg/j) (Guillot, Caillet et al. 2009). D'autres études chez l'homme ont montré l'apparition d'un stress oxydant métabolique après ingestion de quantités élevées d'AGPI n-3 à chaîne longue (> 2 g/j), incluant le DHA (>500 mg/j) (Brown et Wahle 1990; Wahle et Brown 1990; Meydani, Natiello et al. 1991; Allard, Kurian et al. 1997).

Cet effet d'une consommation très élevée d'AGPI sur l'augmentation du stress oxydant peut provenir d'un effet intrinsèque de ces acides gras par leur peroxydation *in vivo* dans l'organisme, après leur absorption intestinale. Une autre hypothèse serait l'absorption conjointe, au moment de la consommation et de la digestion des lipides, de leurs produits de peroxydation présents dans l'aliment. Les conséquences les plus inquiétantes en terme de nutrition et de santé de l'oxydation des lipides dans les aliments viendraient ainsi de l'ingestion chronique de produits d'oxydation (Pearson, Gray et al. 1983; Addis 1986; Kubow 1990; Kubow 1991; Kamal-Eldin et Appelqvist 1996; Riemersma 2002). Ce sujet fait l'objet de différents travaux de recherche actuellement.

Hypothèses sur l'absorption intestinale des AGPI oxydés et de leurs produits d'oxydation

Quelques études donnent des pistes de recherche sur le rôle des composés d'oxydation des AGPI alimentaires sur la génération d'un stress oxydant métabolique. Les produits primaires de l'oxydation, les hydroperoxydes, sont des composés très toxiques lorsqu'ils sont administrés par voie intraveineuse. Les premiers travaux portant sur les conséquences sur la santé de l'ingestion de ces composés laissaient néanmoins penser que les hydroperoxydes alimentaires ne passaient pas la barrière intestinale et étaient éliminés dans les fèces. Par ailleurs, il avait été montré que, en dehors des situations pathologiques, les composés radicalaires et hydroperoxydes formés *in vivo* étaient détoxifiés au travers de cycle enzymatique où intervient la glutathion peroxydase. Cependant, les travaux plus récents font apparaître que les composés peroxydés apportés par le bol alimentaire peuvent s'accumuler dans le lumen intestinal et contribuer au développement de désordres intestinaux chroniques ou de pathologies tels que des cancers (Kanazawa et Ashida 1998; Kanazawa et Ashida 1998; Kanazawa, Sawa et al. 2002). Dans les régimes utilisés chez les rongeurs, il est connu que le taux de peroxydes lipidiques est élevé dans une diète contenant des huiles des poissons, dépourvue

d'antioxydants et exposée à l'air atmosphérique (Fritsche et Johnston 1988). L'addition d'antioxydants synthétiques au régime alimentaire riche en huiles des poissons diminue la présence de produits de peroxydation lipidique dans les différents organes des souris soumises à ce régime, même si cette addition semble insuffisante pour inhiber complètement la dégradation oxydative des AGPI présentant dans le régime (Gonzalez, Gray et al. 1992).

Chez l'homme adulte, la consommation d'un repas comportant des triglycérides incluant des AGPI oxydés hydroxylés aboutit à la présence de ces acides gras hydroxylés dans les chylomicrons, lipoprotéines circulant dans le sang et transportant les triglycérides d'origine alimentaire dans les heures suivant le repas (Wilson, Lyall et al. 2002). Du point de vue de produits secondaires d'oxydation, lorsque des aldéhydes issus de l'oxydation de l'acide linoléique sont consommés par des rats, on observe une lente absorption intestinale et une accumulation dans le foie de différents produits d'oxydation dont le 4-HNE (Kanazawa et Ashida 1998; Kanazawa et Ashida 1998).

D'une façon générale, l'administration à des animaux, la plupart du temps des rats, de régimes alimentaires à base d'huiles oxydées provoque le développement de pathologies variées telles que des atteintes cellulaires de différents organes, une augmentation du poids des reins et du foie, une modification de la composition en acides gras des tissus adipeux, ou des modifications de taux de prostaglandines, suggérant une réponse inflammatoire. L'administration de vitamine E, antioxydante, peut dans certains cas, contrecarrer ces effets. Des pathologies plus graves telles que des irritations sévères du tractus intestinal, des diarrhées, des retards de croissance voire la mort des animaux, n'ont été rencontrées que dans des expériences où les animaux avaient été nourris avec des huiles hautement oxydées et en grandes quantités entraînant probablement des biais expérimentaux : diminution de la quantité de nourriture ingérée en raison de la difficulté à faire manger des graisses oxydées aux animaux à cause de l'odeur, baisse de la digestibilité de l'apport alimentaire, destruction des vitamines lors de l'oxydation.

Bien heureusement, l'odeur résultant de l'oxydation des lipides empêche généralement le consommateur d'ingérer des produits trop riches en produits peroxydés. Cependant, les risques liés à une consommation en quantité faible mais régulière de produits peroxydés *via* l'alimentation, dans des aliments où les odeurs seraient masquées par un mécanisme ou un autre, ou, par exemple, la consommation de suppléments contenant des AGPI sont loin d'avoir été évalués. Rappelons que d'après la revue de Sanders (Sanders 1994), dès les années 1920, des effets néfastes au niveau cardiaque ont été observés suite à un apport continu de petites quantités d'huile de foie de morue oxydée à des animaux voire des enfants.

Il n'est donc pas exclu que l'effet métabolique prooxydant observé dans le cas d'AGPI consommés à haute dose soit dû en partie à l'absorption conjointe de produits d'oxydation. Cette hypothèse fait l'objet de projets de recherche actuellement, notamment concernant des effets de 4-HHE et 4-HNE. En effet, les recommandations nutritionnelles actuelles portent notamment sur la nécessité d'augmenter la part relative des acides gras insaturés, et plus particulièrement des acides gras de la série n-3 dans l'alimentation. Or, plus un aliment est riche en AGPI, plus les risques d'oxydation sont grands, et donc, plus les risques qu'il contienne des lipides oxydés, potentiellement toxiques, sont élevés. Industriels et autorités doivent se donner les moyens de garantir au consommateur la sécurité de son alimentation, dont une part toujours croissante va aux produits industriels. Pour ces raisons, mais aussi pour garantir une qualité sensorielle optimale aux aliments, il est nécessaire de savoir maîtriser l'oxydation des lipides dans les produits complexes et de comprendre ses mécanismes et les facteurs intervenant dans les systèmes polyphasiques.

Conclusion

Les lipides alimentaires présentent des structures moléculaires et supramoléculaires très variées qui influent sur leurs propriétés technologiques, sensorielles et nutritionnelles. Les structures lipidiques, et

en particulier l'état émulsionné, peuvent modifier la digestion et l'absorption des acides gras et l'oxydabilité des acides gras polyinsaturés. Une oxydation non maîtrisée de ces AGPI dans les formulations alimentaires pourrait avoir des conséquences délétères sur la santé en augmentant le stress oxydant métabolique. Ainsi, les innovations en matière de formulation alimentaire incluant des lipides devront intégrer une structuration adaptée de ces lipides de sorte que leur métabolisme puisse être orienté vers leurs bénéfices nutritionnels, en limitant les risques liés à la peroxydation des acides gras polyinsaturés dans l'aliment et au cours de la digestion.

Remerciements

Manar Awada, Angélique Villière et Michel Lagarde sont vivement remerciés pour leur contribution à la revue bibliographique sur les effets des composés d'oxydation in vivo, ainsi que Jérôme Bouvier qui a apporté beaucoup d'éléments pour la rédaction de la partie relative aux effets des structures sur le métabolisme des lipides. Nous remercions à cette occasion l'ensemble des membres du comité de pilotage du RMT LISTRAL et plus particulièrement Ketsia Reynal-Ljutovac, Jean-Michel Chardigny et Christelle Lopez pour nos nombreux échanges.

Anne Meynier, Claire Dufour, Olivier Dangles, Martine Armand, Françoise Guéraud, Claire Berton et Marie-Hélène Ropers sont remerciés pour les nombreux échanges et fructueuses discussions que nous avons eues concernant l'oxydation dans les aliments ou au cours de la digestion ou sur la digestion des structures lipidiques.

Ce travail a été réalisé avec le soutien financier de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) dans le Programme alimentation et industries alimentaires, projet AGEcaninox ANR-08-ALIA-002.

Références bibliographiques

- Addis P.B., 1986. Occurrence of Lipid Oxidation-Products in Foods. *Food and Chemical Toxicology*, 24(10-11), 1021-1030.
- AFSSA, 2010. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. Maisons-Alfort (F), 10pp. <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2006sa0359.pdf>
- Allard J.P., Kurian R., Aghdassi E., Muggli R., Royall D., 1997. Lipid peroxidation during n-3 fatty acid and vitamin E supplementation in humans. *Lipids*, 32(5), 535-541.
- 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., Pasquier B., Andre M., Borel P., Senft M., Peyrot J., Salducci J., Portugal H., Jaussan V., Lairon D., 1999. Digestion and absorption of 2 fat emulsions with different droplet sizes in the human digestive tract. *American Journal of Clinical Nutrition*, 70(6), 1096-1106.
- Awasthi Y.C., Sharma R., Cheng J.Z., Yang Y., Sharma A., Singhal S.S., Awasthi S., 2003. Role of 4-hydroxynonenal in stress-mediated apoptosis signaling. *Molecular Aspects of Medicine*, 24(4-5), 219-230.
- Barrera G., Pizzimenti S., Serra A., Ferretti C., Fazio V.M., Saglio G., Dianzani M.U., 1996. 4-hydroxynonenal specifically inhibits c-myc but does not affect c-fos expressions in HL-60 cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 227(2), 589-593.
- Berry S.E.E., 2009. Triacylglycerol structure and interesterification of palmitic and stearic acid-rich fats: an overview and implications for cardiovascular disease. *Nutrition Research Reviews*, 22(1), 3-17.
- Berry S.E.E., Miller G.J., Sanders T.A.B., 2007. The solid fat content of stearic acid-rich fats determines their postprandial effects. *American Journal of Clinical Nutrition*, 85(6), 1486-1494.
- Berry S.E.E., Sanders T.A.B., 2005. Influence of triacylglycerol structure of stearic acid-rich fats on postprandial lipaemia. *Proceedings of the Nutrition Society*, 64(2), 205-212.

- Berton C., Genot C., Viau M., Ropers M.H., 2010. Controlled design of oil-in-water emulsions enables to investigate the effect of the structure of the interfacial layer on lipid oxidation. In: Congrès Mondial de l'Emulsion Lyon (F). p. 6.
- Bongard S., Meynier A., Riaublanc A., Genot C., 2006. The molecular organization of dairy matrices influences partitioning and release of aroma compounds. *Flavour Science, Recent Advances and Trend*, vol. 43. Elsevier Amsterdam (NLD), 399-403.
- Brown J.E., Wahle K.W.J., 1990. Effect of Fish-Oil and Vitamin-E Supplementation on Lipid-Peroxidation and Whole-Blood Aggregation in Man. *Clinica Chimica Acta*, 193(3), 147-156.
- Bruna E., Petit E., Beljeanleymarie M., Huynh S., Nouvelot A., 1989. Specific Susceptibility of Docosahexaenoic Acid and Eicosapentaenoic Acid to Peroxidation in Aqueous-Solution. *Lipids*, 24(11), 970-975.
- Calligaris S., Manzocco L., Nicoli M.C., 2007. Modelling the temperature dependence of oxidation rate in water-in-oil emulsions stored at sub-zero temperatures. *Food Chemistry*, 101(3), 1019-1024.
- Calligaris S., Sovrano S., Manzocco L., Nicoli M.C., 2006. Influence of crystallization on the oxidative stability of extra virgin olive oil. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(2), 529-535.
- Camandola S., Poli G., Mattson M.P., 2000. The lipid peroxidation product 4-hydroxy-2,3-nonenal inhibits constitutive and inducible activity of nuclear factor kappa B in neurons. *Brain Res Mol Brain Res*, 85(1-2), 53-60.
- Carriere F., Renou C., Lopez V., De Caro J., Ferrato F., Lengsfeld H., De Caro A., Laugier R., Verger R., 2000. The specific activities of human digestive lipases measured from the in vivo and in vitro lipolysis of test meals. *Gastroenterology*, 119(4), 949-960.
- Cheng J.Z., Singhal S.S., Saini M., Singhal J., Piper J.T., Van Kuijk F., Zimniak P., Awasthi Y.C., Awasthi S., 1999. Effects of mGST A4 transfection on 4-hydroxynonenal-mediated apoptosis and differentiation of K562 human erythroleukemia cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 372(1), 29-36.
- Cheng J.Z., Singhal S.S., Sharma A., Saini M., Yang Y.S., Awasthi S., Zimniak P., Awasthi Y.C., 2001. Transfection of mGSTA4 in HL-60 cells protects against 4-hydroxynonenal-induced apoptosis by inhibiting JNK-mediated signaling. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 392(2), 197-207.
- Chung F.L., Nath R.G., Ocando J., Nishikawa A., Zhang L., 2000. Deoxyguanosine adducts of t-4-hydroxy-2-nonenal are endogenous DNA lesions in rodents and humans: Detection and potential sources. *Cancer Research*, 60(6), 1507-1511.
- Croset M., Vericel E., Rigaud M., Hanss M., Courpron P., Dechavanne M., Lagarde M., 1990. Functions and Tocopherol Content of Blood-Platelets from Elderly People after Low Intake of Purified Eicosapentaenoic Acid. *Thrombosis Research*, 57(1), 1-12.
- Endo Y., Hoshizaki S., Fujimoto K., 1997. Oxidation of synthetic triacylglycerols containing eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids: Effect of oxidation system and triacylglycerol structure. *Journal of the American Oil Chemists Society*, 74(9), 1041-1045.
- Esterbauer H., Schaur R.J., Zollner H., 1991. Chemistry and Biochemistry of 4-Hydroxynonenal, Malonaldehyde and Related Aldehydes. *Free Radical Biology and Medicine*, 11(1), 81-128.
- Esterbauer H., Zollner H., 1989. Methods for Determination of Aldehydic Lipid-Peroxidation Products. *Free Radical Biology and Medicine*, 7(2), 197-203.
- Fave G., Peyrot J., Hamosh M., Armand M., 2007. Dietary fat digestion: interest of human gastric lipase. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 42(4), 183-190.
- Frankel E.N., 2001. Interfacial lipid oxidation and antioxidation. *Journal of Oleo Science*, 50(5), 50 (55) 387-391.
- Frankel E.N., 2005. Lipid oxidation. 2nd Edition., The Oily Press, P.J. Barnes, Bridgwater; xvi + 470 pp. UK ISBN: 0-9531949-8-1
- Fritsche K.L., Johnston P.V., 1988. Rapid Autoxidation of Fish Oil in Diets without Added Antioxidants. *Journal of Nutrition*, 118(4), 425-426.

- Gandemer G., 1999. Lipids and meat quality: lipolysis, oxidation, Maillard reaction and flavour. *Sciences Des Aliments*, 19(3-4), 439-458.
- Gandemer G., 2002. Lipids in muscles and adipose tissues, changes during processing and sensory properties of meat products. *Meat Science*, 62(3), 309-321.
- 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. *Nutr J*, 6, 4.
- Genot C., Eymard S., Viau M., 2004. How to protect long-chain ω 3 polyunsaturated fatty acids (LC omega3 PUFA) from oxidation? *OCL - Oléagineux, Corps Gras, Lipides*, 11(2), 133-141.
- Genot C., Meynier A., Riaublanc A., 2003. Lipid oxidation in emulsions. *In*: Lipid oxidation pathways, A. Kamal-Eldin Ed., AOCS Press; Champaign; USA 190-244. ISBN: 1-893997-43-X
- Genot C., Riaublanc A., Hubert B., Meynier A., 1998. Degradation specificities of muscle phospholipids during their oxidation in liposomes. 89th AOCS annual meeting. Chicago, Illinois.
- Gonzalez M.J., Gray J.I., Schemmel R.A., Dugan L., Welsch C.W., 1992. Lipid-Peroxidation Products Are Elevated in Fish Oil Diets Even in the Presence of Added Antioxidants. *Journal of Nutrition*, 122(11), 2190-2195.
- Gorelik S., Kohen R., Ligumsky M., Kanner J., 2007. Saliva plays a dual role in oxidation process in stomach medium. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 458(2), 236-243.
- Grimsrud P.A., Picklo M.J., Griffin T.J., Bernlohr D.A., 2007. Carbonylation of adipose proteins in obesity and insulin resistance - Identification of adipocyte fatty acid-binding protein as a cellular target of 4-hydroxynonenal. *Molecular & Cellular Proteomics*, 6(4), 624-637.
- Guéraud F., Atalay M., Bresgen N., Cipak A., Eckl P.M., Huc L., Jouanin I., Siems W., Uchida K., 2010. Chemistry and biochemistry of lipid peroxidation products. *Free Radical Research*, 44(10), 1098-1124.
- Guichardant M., Bacot S., Moliere P., Lagarde M., 2006. Hydroxy-alkenals from the peroxidation of n-3 and n-6 fatty acids and urinary metabolites. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 75(3), 179-182.
- Guichardant M., Lagarde M., 2009. Analysis of biomarkers from lipid peroxidation: A comparative study. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 111(1), 75-82.
- Guichardant M., Taibi-Tronche P., Fay L.B., Lagarde M., 1998. Covalent modifications of aminophospholipids by 4-hydroxynonenal. *Free Radical Biology and Medicine*, 25(9), 1049-1056.
- Guillot N., Caillet E., Laville M., Calzada C., Lagarde M., Vericel E., 2009. Increasing intakes of the long-chain omega-3 docosahexaenoic acid: effects on platelet functions and redox status in healthy men. *Faseb Journal*, 23(9), 2909-2916.
- Gunstone F.D., 2004. The chemistry of oils and fats: sources, composition, properties and uses. Blackwell Publishing, Oxford (UK), 304 pp. ISBN 1405116269.
- He G.L., Shankar R.A., Chzhan M., Samouilov A., Kuppusamy P., Zweier J.L., 1999. Noninvasive measurement of anatomic structure and intraluminal oxygenation in the gastrointestinal tract of living mice with spatial and spectral EPR imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(8), 4586-4591.
- Hidalgo F.J., Nogales F., Zamora R., 2008. The role of amino phospholipids in the removal of the cito- and geno-toxic aldehydes produced during lipid oxidation. *Food and Chemical Toxicology*, 46(1), 43-48.
- Jacobsen C., Let M.B., Nielsen N.S., Meyer A.S., 2008. Antioxidant strategies for preventing oxidative flavour deterioration of foods enriched with n-3 polyunsaturated lipids: a comparative evaluation. *Trends in Food Science & Technology*, 19(2), 76-93.
- Judde A., Villeneuve P., Rossignol-Castera A., Le Guillou A., 2003. Antioxidant effect of soy lecithins on vegetable oil stability and their synergism with tocopherols. *Journal of the American Oil Chemists Society*, 80(12), 1209-1215.

- Kakishita H., Hattori Y., 2001. Vascular smooth muscle cell activation and growth by 4-hydroxynonenal. *Life Sciences*, 69(6), 689-697.
- Kamal-Eldin A., Appelqvist L.A., 1996. Aldehydic acids in frying oils: Formation, toxicological significance and analysis. *Grasas Y Aceites*, 47(5), 342-348.
- Kanazawa A., Sawa T., Akaike T., Maeda H., 2002. Dietary lipid peroxidation products and DNA damage in colon carcinogenesis. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 104(7), 439-447.
- Kanazawa K., Ashida H., 1998a. Catabolic fate of dietary trilinoleoylglycerol hydroperoxides in rat gastrointestinal tract. *Biochimica Et Biophysica Acta-Lipids and Lipid Metabolism*, 1393(2-3), 336-348.
- Kanazawa K., Ashida H., 1998b. Dietary hydroperoxides of linoleic acid decompose to aldehydes in stomach before being absorbed into the body. *Biochimica Et Biophysica Acta-Lipids and Lipid Metabolism*, 1393(2-3), 349-361.
- Kanner J., Lapidot T., 2001. The stomach as a bioreactor: Dietary lipid peroxidation in the gastric fluid and the effects of plant-derived antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine*, 31(11), 1388-1395.
- Karleskind A., 1992. Handbook of fats. Volume 1. Manuel des corps gras. Volume 1., 787.
- Kimoto H., Endo Y., Fujimoto K., 1994. Influence of Interesterification on the Oxidative Stability of Marine Oil Triacylglycerols. *Journal of the American Oil Chemists Society*, 71(5), 469-473.
- Kondo M., Oya-Ito T., Kumagai T., Osawa T., Uchida K., 2001. Cyclopentenone prostaglandins as potential inducers of intracellular oxidative stress. *Journal of Biological Chemistry*, 276(15), 12076-12083.
- Kubow S., 1990. Toxicity of dietary lipid peroxidation products. *Trends in Food Science & Technology*, 1(3), 1 (3) 67-70.
- Kubow S., 1992. Routes of Formation and Toxic Consequences of Lipid Oxidation-Products in Foods. *Free Radical Biology and Medicine*, 12(1), 63-81.
- Larsson K., 1994. Lipids - Molecular organisation, physical functions and technical applications. Dundee, Scotland, UK: The oily press Ltd.
- Larsson K., 2004. Molecular organization in lipids and emulsions. Food emulsions (Ed.4), S.E Friberg, K. Larsson, J. Sjoblom Eds, Marcel Dekker Inc.; New York, 93-106. USA ISBN: 0-8247-4696-1
- Larsson K., Quinn P., Sato K., Tiberg F., 2006. Lipids: structure, physical properties and functionality, The Oily Press, P.J. Barnes, Bridgwater UK, xiii + 267pp. ISBN: 0-9531949-9-X
- Laugerette F., Passilly-Degrace P., Patris B., Niot I., Febbraio M., Montmayeur J.P., Besnard P., 2005. CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions. *Journal of Clinical Investigation*, 115(11), 3177-3184.
- Lee J.Y., Je J.H., Jung K.J., Yu B.P., Chung H.Y., 2004. Induction of endothelial iNOS by 4-hydroxyhexenal through NF-kappa b activation. *Free Radical Biology and Medicine*, 37(4), 539-548.
- Lefevre M., Kris-Etherton P.M., Zhao G., Tracy R.P., 2004. Dietary fatty acids, hemostasis, and cardiovascular disease risk. *Journal of the American Dietetic Association*, 104(3), 410-419.
- Leonarduzzi G., Robbesyn F., Poli G., 2004. Signaling kinases modulated by 4-hydroxynonenal. *Free Radical Biology and Medicine*, 37(11), 1694-1702.
- Let M.B., Jacobsen C., Sorensen A.D.M., Meyer A.S., 2007. Homogenization conditions affect the oxidative stability of fish oil enriched milk emulsions: Lipid oxidation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(5), 1773-1780.
- Lethuaut L., Metro F., Genot C., 2002. Effect of droplet size on lipid oxidation rates of oil-in-water emulsions stabilized by protein. *Journal of the American Oil Chemists Society*, 79(5), 425-430.
- Lopez C., Karray N., Lesieur P., Ollivon M., 2005. Crystallisation and melting properties of dromedary milk fat globules studied by X-ray diffraction and differential scanning calorimetry. Comparison with anhydrous dromedary milk fat. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 107(9), 673-683.

- Lorenzen J.K., Nielsen S., Holst J.J., Tetens I., Rehfeld J.F., Astrup A., 2007. Effect of dairy calcium or supplementary calcium intake on postprandial fat metabolism, appetite, and subsequent energy intake. *American Journal of Clinical Nutrition*, 85(3), 678-687.
- Lorrain B., Dangles O., Genot C., Dufour C., 2010. Chemical Modeling of Heme-Induced Lipid Oxidation in Gastric Conditions and Inhibition by Dietary Polyphenols. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(1), 676-683.
- Lovejoy J.C., 2002. The influence of dietary fat on insulin resistance. *Curr Diab Rep*, 2(5), 435-440.
- Marangoni A.G., Tang D.M., 2008. Modeling the rheological properties of fats: A perspective and recent advances. *Food Biophysics*, 3(2), 113-119.
- Martin D., Reglero G., Senorans F.J., 2010. Oxidative stability of structured lipids. *European Food Research and Technology*, 231(5), 635-653.
- Mattes R.D., 1996. Oral fat exposure alters postprandial lipid metabolism in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, 63(6), 911-917.
- Mattes R.D., 2009. Oral Fat Exposure Pattern and Lipid Loading Effects on the Serum Triacylglycerol Concentration of Humans. *Chemosensory Perception*, 2(4), 180-185.
- McClements D.J., 2005. *Food emulsions: principles, practices, and techniques*, 2nd Edition, CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 609 pp. ISBN: 0-8493-2023-2.
- McClements D.J., Decker E.A., 2000. Lipid oxidation in oil-in-water emulsions: Impact of molecular environment on chemical reactions in heterogeneous food systems. *Journal of Food Science*, 65(8), 1270-1282.
- McClements D.J., Decker E.A., Park Y.H., Weiss J., 2008. Designing food structure to control stability, digestion, release and absorption of lipophilic food components. *Food Biophysics*, 3(2), 219-228.
- Mei L.Y., Decker E.A., McClements D.J., 1998. Evidence of iron association with emulsion droplets and its impact on lipid oxidation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46(12), 5072-5077.
- Mekki N., Charbonnier M., Borel P., Leonardi J., Juhel C., Portugal H., Lairon D., 2002. Butter differs from olive oil and sunflower oil in its effects on postprandial lipemia and triacylglycerol-rich lipoproteins after single mixed meals in healthy young men. *Journal of Nutrition*, 132(12), 3642-3649.
- Meydani M., Natiello F., Goldin B., Free N., Woods M., Schaefer E., Blumberg J.B., Gorbach S.L., 1991. Effect of Long-Term Fish Oil Supplementation on Vitamin-E Status and Lipid-Peroxidation in Women. *Journal of Nutrition*, 121(4), 484-491.
- Meynier A., Genot C., Gandemer G., 1999. Oxidation of muscle phospholipids in relation to their fatty acid composition with emphasis on volatile compounds. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 79(6), 797-804.
- Michalski M.C., 2009. Specific molecular and colloidal structures of milk fat affecting lipolysis, absorption and postprandial lipemia. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 111(5), 413-431.
- Michalski M.C., Briard V., Desage M., Geloën A., 2005a. The dispersion state of milk fat influences triglyceride metabolism in the rat - A (CO₂)-C-13 breath test study. *European Journal of Nutrition*, 44(7), 436-444.
- Michalski M.C., Briard V., Michel F., Tasson F., Poulain P., 2005b. Size distribution of fat globules in human colostrum, breast milk, and infant formula. *Journal of Dairy Science*, 88(6), 1927-1940.
- Michalski M.C., Soares A.F., Lopez C., Leconte N., Briard V., Geloën A., 2006. The supramolecular structure of milk fat influences plasma triacylglycerols and fatty acid profile in the rat. *European Journal of Nutrition*, 45(4), 215-224.
- Miyashita K., Nara E., Ota T., 1993. Oxidative Stability of Polyunsaturated Fatty-Acids in an Aqueous-Solution. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 57(10), 1638-1640.
- Mori T.A., Puddey I.B., Burke V., Croft K.D., Dunstan D.W., Rivera J.H., Beilin L.J., 2000. Effect of omega 3 fatty acids on oxidative stress in humans: GC-MS measurement of urinary F-2-isoprostane excretion. *Redox Report*, 5(1), 45-46.

- Mori T.A., Woodman R.J., Burke V., Puddey I.B., Croft K.D., Beilin L.J. 2003. Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers in treated-hypertensive type 2 diabetic subjects. *Free Radical Biology and Medicine*, 35(7), 772-781.
- Mu H.L., Hoy C.E., 2004. The digestion of dietary triacylglycerols. *Progress in Lipid Research*, 43(2), 105-133.
- Okuda S., McClements D.J., Decker E.A., 2005. Impact of lipid physical state on the oxidation of methyl linolenate in oil-in-water emulsions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(24), 9624-9628.
- Ollivon M., Perron R., 1992. Propriétés physiques des corps gras. Propriétés générales de la chaîne hydrocarbonée. Ch.5. In: A. Karleskind, *Manuel des corps gras*, vol. 1. Paris: Tec & Doc. Lavoisier.
- Ollivon M., Relkin P., Michon C., Kalnin D., Mariette F., 2005. Crystallisation of anhydrous milk fat: Influence of polymorphism and emulsifiers. *Sciences Des Aliments*, 25(5-6), 397-411.
- Park Y., Nam S., Yi H., Hong H., Lee M., 2009. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids increase oxidative stress in rats with intracerebral hemorrhagic stroke. *Nutrition Research*, 29(11), 812-818.
- Pearson A.M., Gray J.I., Wolzak A.M., Horenstein N.A., 1983. Safety Implications of Oxidized Lipids in Muscle Foods. *Food Technology*, 37(7), 121-129.
- Pillon N., Soulere L., Lagarde M., Soulage C., 2010. Alteration of the biological function of insulin by lipid peroxidation products in 4-hydroxy-2-hexenal (HHE) and 4-hydroxy-2-nonenal (HNE). *Diabetes & Metabolism*, 36, A33-A33.
- Pillon N., Zarrouki B., Lagarde M., Soulage C., 2009. Alteration of intracellular signaling pathways of insulin in muscle and fat cells by products of lipid peroxidation 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE) and 4-hydroxy-hexenal (4-HHE). *Diabetes & Metabolism*, 35, A46-A47.
- Pizzimenti S., Menegatti E., Berardi D., Toaldo C., Pettazoni P., Minelli R., Giglioli B., Cerbone A., Dianzani M.U., Ferretti C., Barrera G., 2009. 4-Hydroxynonenal, a lipid peroxidation product of dietary polyunsaturated fatty acids, has anticarcinogenic properties in colon carcinoma cell lines through the inhibition of telomerase activity. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 21(9), 818-826.
- Reiss D., Beyer K., Engelmann B., 1997. Delayed oxidative degradation of polyunsaturated diacyl phospholipids in the presence of plasmalogen phospholipids in vitro. *Biochemical Journal*, 323, 807-814.
- Riemersma R.A., 2002. Analysis and possible significance of oxidised lipids in food. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 104(7), 419-420.
- Ruef J., Rao G.N., Li F.Z., Bode C., Patterson C., Bhatnagar A., Runge M.S., 1998. Induction of rat aortic smooth muscle cell growth by the lipid peroxidation product 4-hydroxy-2-nonenal. *Circulation*, 97(11), 1071-1078.
- Russell A.P., Gastaldi G., Bobbioni-Harsch E., Arboit P., Gobelet C., Deriaz O., Golay A., Witztum J.L., Giacobino J.P., 2003. Lipid peroxidation in skeletal muscle of obese as compared to endurance-trained humans: a case of good vs. bad lipids? *Febs Letters*, 551(1-3), 104-106.
- Sanders T.A.B., 1994. Nutritional aspects of rancidity. *Rancidity in foods*. J. C. Allen and R. J. Hamilton. Glasgow, Blackie Academic and Professional, 128-140.
- Singh H., Ye A.Q., Horne D., 2009. Structuring food emulsions in the gastrointestinal tract to modify lipid digestion. *Progress in Lipid Research*, 48(2), 92-100.
- Sirtori C.R., Galli C., 2002. N-3 fatty acids and diabetes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 56(8), 397-406.
- Small D.M., 1986. *Handbook of lipid research. The physical chemistry of lipids*. New York: Plenum Press.
- Small D.M., 1991. The Effects of Glyceride Structure on Absorption and Metabolism. *Annual Review of Nutrition*, 11, 413-434.
- Song J.H., Inoue Y., Miyazawa T., 1997. Oxidative stability of docosahexaenoic acid-containing oils in the form of phospholipids, triacylglycerols, and ethyl esters. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 61(12), 2085-2088.

- Sorensen A.D.M., Baron C.P., Let M.B., Bruggemann D.A., Pedersen L.R.L., Jacobsen C., 2007. Homogenization conditions affect the oxidative stability of fish oil enriched milk emulsions: Oxidation linked to changes in protein composition at the oil-water interface. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(5), 1781-1789.
- Sorensen A.D.M., Nielsen N.S., Hyldig G., Jacobsen C., 2010. Influence of emulsifier type on lipid oxidation in fish oil-enriched light mayonnaise. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 112(9), 1012-1023.
- Suresh Y., Das U.N., 2003. Long-chain polyunsaturated fatty acids and chemically induced diabetes mellitus: Effect of omega-3 fatty acids. *Nutrition*, 19(3), 213-228.
- Takenaka A., Hosokawa M., Miyashita K., 2007. Unsaturated phosphatidylethanolamine as effective synergist in combination with alpha-tocopherol. *J Oleo Sci*, 56(10), 511-516.
- Terao J., 2001. Factors affecting the oxidative stability of emulsified oil and membranous phospholipids. *Journal of Oleo Science*, 50(5), 50 (55) 393-397.
- Uchida K., 2003. Histidine and lysine as targets of oxidative modification. *Amino Acids*, 25(3-4), 249-257.
- Uchida K., Shiraishi M., Naito Y., Torii Y., Nakamura Y., Osawa T., 1999. Activation of stress signaling pathways by the end product of lipid peroxidation - 4-hydroxy-2-nonenal is a potential inducer of intracellular peroxide production. *Journal of Biological Chemistry*, 274(4), 2234-2242.
- Uchida K., Szweda L.I., Chae H.Z., Stadtman E.R., 1993. Immunochemical Detection of 4-Hydroxynonenal Protein Adducts in Oxidized Hepatocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(18), 8742-8746.
- Verger R., 1980. Enzyme kinetics of lipolysis. *Methods Enzymol*, 64, 340-392.
- Vericel E., Calzada C., Chapuy P., Lagarde M., 1999. The influence of low intake of n-3 fatty acids on platelets in elderly people. *Atherosclerosis*, 147(1), 187-192.
- Villiere A., Genot C., 2006. Physico-chemical and olfatometric analysis of lipid oxidation in oil-in-water emulsions. *OCL - Oléagineux, Corps Gras, Lipides*, 13(2/3), 152-159.
- Villiere A., Viau M., Bronnec I., Moreau N., Genot C., 2005. Oxidative stability of bovine serum albumin- and sodium caseinate-stabilized emulsions depends on metal availability. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(5), 1514-1520.
- Wahle K.W.J., Brown J.E., 1990. Plasma-Lipid Peroxidation and Vitamin-E Supplementation During High Intakes of Fish-Oil Fatty-Acids. *Fett Wissenschaft Technologie-Fat Science Technology*, 92(8), 326-330.
- Waraho T., Cardenia V., Rodriguez-Estrada M.T., McClements D.J., Decker E.A., 2009. Prooxidant Mechanisms of Free Fatty Acids in Stripped Soybean Oil-in-Water Emulsions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(15), 7112-7117.
- Wilson R., Lyall K., Smyth L., Fernie C.E., Riemersma R.A., 2002. Dietary hydroxy fatty acids are absorbed in humans: Implications for the measurement of 'oxidative stress' in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*, 32(2), 162-168.
- Yoritaka A., Hattori N., Uchida K., Tanaka M., Stadtman E.R., Mizuno Y., 1996. Immunohistochemical detection of 4-hydroxynonenal protein adducts in Parkinson disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(7), 2696-2701.
- Zarrouki B., Soares A.F., Guichardant M., Lagarde M., Geloën A., 2007. The lipid peroxidation end-product 4-HNE induces COX-2 expression through p38MAPK activation in 3T3-L1 adipose cell. *Febs Letters*, 581(13), 2394-2400.