HAL open science

Citulline et métabolisme glucido-lipidique

C. Moinard, Frédéric Capel, Béatrice Morio

To cite this version:

C. Moinard, Frédéric Capel, Béatrice Morio. Citulline et métabolisme glucido-lipidique. 1. Assises de Nutrition et Metabolisme Rhône-Alpes-Auvergne, Oct 2013, Saint Galmier, France. hal-02749603

HAL Id: hal-02749603

https://hal.inrae.fr/hal-02749603v1

Submitted on 3 Jun 2020

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

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

1ERES ASSISES DE NUTRITION ET METABOLISME

Rhône-Alpes-Auvergne

Lyon, Grenoble, Clermont-Ferrand

16 et 17 Octobre 2013 - St Galmier (42)

Les organisateurs remercient les sociétés et établissements suivants pour leur soutien à l'organisation des 1ères Assises :

INRA SCIENCE & IMPACT

Instituts thématiques Inserm Institut national de la santé et de la recherche médicale

Silab

Baxter

DANONE RESEARCH CENTRE DANIEL CARASSO

FONDATION BULLUKIAN INNOVATION | CULTURE | SOLIDARITE

SANOFI

cens YOUR EXPERTS IN NUTRITION

LESIEUR

TSE systems

OZYME Des femmes et des hommes au service de vos recherches

Les premières Assises de Nutrition et Métabolisme ont pour objectif de favoriser les synergies et les échanges entre les chercheurs des laboratoires :

- Laboratoire de recherche en Cardiovasculaire, Métabolisme, Diabétologie et Nutrition (**CarMeN**, Lyon)

- Unité de Nutrition Humaine (**UNH**, Clermont-Ferrand)

- Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée (**LBFA**, Grenoble).

Les thématiques de recherche de ces trois Laboratoires ont pour dénominateur commun la **Nutrition** et les **Métabolismes** de l'organisme dans diverses situations physiopathologiques comme le **vieillissement**, le **diabète** ou l'**obésité**.

Plus de cent chercheurs issus de tutelles variées (**CNRS**, **INRA**, **INSERM**, **Universités** et **CHUs** de Clermont Fd, Grenoble et Lyon) seront réunis autour de ces thèmes au cours des Assises.

1ERES ASSISES DE NUTRITION ET METABOLISME

Rhône-Alpes-Auvergne

Lyon, Grenoble, Clermont-Ferrand

16 et 17 Octobre 2013 - St Galmier (42)

ORGANISATION

LYON

Laboratoire CarMeN de Recherche en Cardiovasculaire, Métabolisme, Diabétologie et Nutrition

Audrey JALABERT

Béatrice MORIO

Brigitte ROUX

Emily TUBBS

Guillaume VIAL

Hubert VIDAL

GRENOBLE

Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

Eric FONTAINE

Frédéric LAMARCHE

CLERMONT-FERRAND

Unité de Nutrition Humaine

Frédéric CAPEL

Jean-Michel CHARDIGNY

Cécile GLADINE

Sergio POLAKOF

Isabelle SAVARY-AUZELOUX

Mercredi 16 Octobre 2013

14h00-15h00 : Accueil

Introduction : Guillaume Vial et Béatrice Morio

15h00-16h00 : Présentation des laboratoires :
Modérateurs : Cécile Gladine, Frédéric Lamarche

- Unité de Nutrition Humaine (UNH, J.M. Chardigny)
- Cardiovasculaire, Métabolisme et Nutrition (CarMeN, H. Vidal)
- Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée (LBFA, E. Fontaine).

16h00-17h00 : Exemples de programmes transversaux en cours :
Modérateurs : Aurélie Masgrau, Roméo Cassel

- « Valobab : Valorisation durable du babeurre ». (*ANR ALID*), MC Michalski (CarMeN) et C. Malpueuch-Brugère (UNH)

- « Adaptation à la surnutrition: développement du tissu adipeux, fonctions mitochondriales et perturbations métaboliques ». (*PHRC interrégional, ANR Metaprofile*) J.L. Sebedio, B. Comte, B. Morio (UNH) et H. Vidal, M. Laville (CarMeN)

- « Effets de l'entraînement chez la femelle gestante sur l'homéostasie du glucose et le fonctionnement pancréatique de la descendance". C. Quiclet, K. Couturier (LBFA), J. Rieusset et G. Vial (CarMeN).

17h00-17h30 : Pause

17h30-18h30 : Martine Laville

"La nutrition dans les programmes européens : Horizon 2020"
Modérateurs : H. Vidal, J.M. Chardigny et E. Fontaine.

18h30-19h30 : Discussion Générale

19h30 : Dîner

Jeudi 17 Octobre 2013

8h30-9h15 : Session I : Système cardiovasculaire et Immunité

Modérateurs : Sergio Polakof, Cécile Vors

- MC Farges (UNH): Caractérisation fonctionnelle et métabolique des cellules Natural Killer en situation de stress nutritionnel
- Luc Demaison (UNH/LBFA): Influence d'un régime enrichi en acides gras saturés et monoinsaturés sur le fonctionnement cardiaque *in vivo* et dans le coeur isolé perfusé
- Laurie Joumard-Cubizolles (UNH): Propriétés anti-athérosclérotiques du DHA: approche nutrigénomique au niveau aortique chez la souris $LDLR^{-/-}$

9h15-10h15 : Session spéciale : Plateaux Techniques

Modérateurs : Laurent-Emmanuel Monfoulet, Julie Anne Nazare

- Emmanuelle Meugnier (CarMeN): Plateau Génomique
- Estelle Pujos-Guillot (UNH): Présentation de la Plateforme d'Exploration du Métabolisme (PFEM) et de l'infrastructure MetaboHUB
- Cécile Cottet (LBFA): Plateforme d'Imagerie-Cytométrie « Visualisation et Quantification de la fonction mitochondriale »
- Christophe Montaurier (UNH) : Plateau de calorimétrie indirecte

10h15-10h45 : Pause

10h45-12h00 : Session II : Insulino-résistance et Métabolisme Energétique

Modérateurs : Emilie Blond, Anne-Catherine Maurin

- Fayçal Ounnas (LBFA) : Exposition « réaliste » à un mélange de PolyChloroBiphényles (PCB) inclus dans une matrice alimentaire : Impact sur la fonction mitochondriale et stress oxydant
- Eric Fontaine (LBFA) : Apoptose des ilots de Langerhans pancréatiques humains en fonction des substrats énergétiques

- Emily Tubbs et Pierre Theurey (CarMeN) : Interactions Mitochondrie/Réticulum endoplasmique dans l'insulinorésistance et la stéatose hépatique
- Christophe Moinard (LBFA) : Citrulline et métabolisme glucido-lipidique

12h00-13h30 : Repas

13h30-14h45 : Session III : Sarcopénie et Ostéoporose

Modérateurs : Christelle Guillet, Karim Chikh

- Marine Gueugneau (UNH): Etude protéomique du muscle squelettique lors du vieillissement
- Aurélia Revel (UNH) : Le mini-porc multicathétérisé, un atout pour l'étude dynamique du métabolisme : exemple de l'effet du repas sur le métabolisme protéique musculaire
- Caroline Gastebois (CarMeN) : Les microARNs, des marqueurs circulants de l'activité physique/sédentarité?
- Audrey Chanet (UNH) : Sarcopénie et Vitamine D
- Yohann Wittrant (UNH) : Nutrition lipidique et Ostéoporose

14h45-15h15 : Pause

15h15-16h00 : Session IV : Obésité et Diabète

Modérateurs : Marion Létisse, Karine Couturier

- Alexandre Pinel (UNH) : Oméga 3, Obésité et Syndrome métabolique
- Manon Lecomte (CarMeN) : Impact de différents lipides polaires alimentaires sur l'absorption lipidique intestinale
- Kevin Seyssel (CarMeN) : La régulation du métabolisme énergétique dans le muscle squelettique au cours d'une surnutrition hyperlipidique chez l'homme sain

16h00-17h00 : Discussion générale et perspectives

J.M. Chardigny, H. Vidal, E. Fontaine

Conclusions et remerciements : Guillaume Vial et Béatrice Morio

Caractérisation fonctionnelle et métabolique des cellules Natural Killer en situation de stress nutritionnel

Farges MC [1,2], Lamas B [1,2], Goncalves-Mendes N [1,2], Rossary A [1,2], Talvas J [1,2], Vasson MP [1,2]

[1] Clermont Université, Université d'Auvergne, Unité de Nutrition Humaine, BP 10448, F-63000 Clermont-Ferrand

[2] INRA, UMR 1019, UNH, CRNH Auvergne, F-63009 Clermont-Ferrand

Introduction : Les cellules Natural Killer (NK), impliquées dans la vigilance anti-tumorale, sont modulées par des facteurs nutritionnels et métaboliques. Au niveau du micro-environnement tumoral mammaire, la biodisponibilité en certaines molécules contrôle non seulement les cellules néoplasiques mais également les cellules immunes infiltrées. Ainsi, la leptine, à forte concentration, pourrait favoriser la croissance tumorale et altérer les cellules NK. Dans un premier temps, a été exploré, in vivo, l'impact d'un régime hypercalorique sur l'activité des cellules NK et sur le développement tumoral mammaire. Ensuite, ont été identifiées in vitro les altérations fonctionnelles des cellules NK induites par la leptine.

Méthodes : Des souris Balb-c « nude » soumises à un régime hypercalorique (HC) versus une diète normo-calorique (NC) pendant 6 mois ont été implantées, à 5 mois de régime, avec des cellules tumorales mammaires (groupes NCT et HCT). Sous régime HC, le développement tumoral s'accompagne d'une perte de poids corporel avec un volume et un poids de tumeur augmentés. Bien que la présence de tumeur stimule l'activité cytolytique des cellules NK, la cytotoxicité de ces cellules reste inférieure dans le groupe HCT comparativement à celle du groupe NCT.

Résultats: La leptine stimule, in vitro, de façon dose-dépendante l'activité métabolique des cellules NK. En forte concentration, elle active leur cytotoxicité vis-à-vis des cellules cibles MDA-MB-231. Cet effet passe par une stimulation de l'expression, par les cellules NK, de TRAIL et de l'IFN-γ. En revanche, face aux cellules cibles MCF7, les cellules NK présentent une activité cytotoxique réduite en présence de forte concentration en leptine probablement en lien avec une réduction de l'expression de la perforine.

Conclusion : Ainsi, un apport énergétique élevé favorise le développement tumoral mammaire notamment en inhibant la cytotoxicité des cellules NK. De plus, la leptine en concentration élevée stimule ou réduit, in vitro, la cytotoxicité des cellules NK selon la nature des cellules cancéreuses cibles.

Influence d'un régime enrichi en acides gras saturés et monoinsaturés sur le fonctionnement cardiaque *in vivo* et dans le cœur isolé

Mourmoura E[1], Chate V[1], **Demaison L**[1,2,3]

[1] LBFA- U 1055, UJF- UFR Chimie Biologie, F-38400 Saint Martin d'Hères

[2] INRA, UMR 1019, UNH, CRNH Auvergne, F-63009 Clermont-Ferrand

[3] Clermont Université, Université d'Auvergne, Unité de Nutrition Humaine, BP 10448, F-63000 Clermont-Ferrand

L'obésité avérée induit une diminution de la fonction mécanique du cœur. Pour déceler les mécanismes impliqués dans ce processus pathologique, nous avons voulu déterminer *in vivo* et *ex vivo* la fonction cardiaque dans l'obésité précoce. Dès l'âge de trois mois, des rats ont été nourris avec un régime contrôle ou enrichi en saindoux (RES) pendant trois mois. Le fonctionnement cardiaque a été déterminé *in vivo* à l'aide d'une sonde Millar dans le ventricule gauche et *ex vivo* dans la préparation du cœur Langendorff. La réactivité coronaire a été déterminée *ex vivo*. Le potentiel redox cytosolique et le stress oxydant mitochondrial ont également été évalués. *In vivo*, l'activité mécanique du cœur est augmentée par le RES. En revanche, *ex vivo*, le fonctionnement cardiaque est réduit, ce qui est associé à une baisse du potentiel redox cytosolique et à une augmentation du stress oxydant mitochondrial. En raison d'une accumulation membranaire d'acide arachidonique et d'une augmentation des éicosanoides vasodilatateurs, la réactivité coronaire est accrue. En conclusion, l'obésité précoce se traduit *in vivo* par une stimulation de la fonction cardiaque probablement liée à une augmentation chronique du calcium intracellulaire. A long terme, cette dernière pourrait être responsable de la cardiomyopathie diabétique.

Propriétés anti-athérosclérotiques du DHA : approche nutrigénomique au niveau aortique chez la souris LDLR-/-

Joumard-Cubizolles L[1,2], Gladine C[1,2], Zmojdzian M[1,2], Gérard N[1,2], Chambon C[3], Brachet P[1,2], Comte B[1,2], Mazur A[1,2]

[1] INRA, UMR1019, UNH, CRNH Auvergne, F-63009 Clermont-Ferrand

[2] Clermont Université, Université d'Auvergne, Unité de Nutrition Humaine, F-63000 Clermont-Ferrand

[3] INRA, Qualité des Produits Animaux, UR 370, PFEMcp, Clermont-Ferrand/Theix, St Genès Champanelle

Introduction : Les acides gras polyinsaturés oméga-3 à longue chaîne (AGPIω3-LC) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) en particulier, ont des propriétés athéro-protectrices reconnues mais les mécanismes d'action au niveau vasculaire ont été peu décrits. Dans ce contexte, le but de cette étude a été de déterminer l'impact du DHA sur l'expression globale des gènes (transcriptomique) et protéines (protéomique) au niveau aortique.

Méthodes : Des souris athérosclérotiques LDLR-/- ont été nourries pendant 20 semaines avec un régime enrichi en saindoux (10%, p/p) et cholestérol (0,045%, p/p) et ont reçu, soit une huile de tournesol riche en acide oléique (Groupe Contrôle), soit un mélange d'huiles fournissant 2% des apports énergétiques sous forme de DHA (Groupe DHA).

Résultats : L'apport en DHA a engendré, comme attendu, une réduction des concentrations plasmatiques en cholestérol (-28%, $p<0,001$) et triglycérides (-37%, $p<0,01$), de la pression artérielle systolique (-16 mmHg, $p<0,01$), ainsi qu'une diminution de l'étendue des lésions athérosclérotiques (-35%, $p<0,001$). Les résultats de l'étude protéomique ont mis en exergue l'impact du DHA sur les voies métaboliques avec une activation des métabolismes glucidique [augmentation de la glycolyse (ENO1 et 3, PKM) et de la voie des pentoses phosphates (G6PD)] et lipidique [augmentation de la β-oxydation (HADHA, ACADVL, PCCB)] ainsi qu'une stimulation des défenses anti-oxydantes (augmentation de SOD1 et HSP75). L'analyse transcriptomique a mis en évidence l'impact du DHA sur la composante inflammatoire. En effet, la majorité des fonctions et des voies de signalisation affectées par la supplémentation en DHA sont en relation avec l'activité des cellules immunitaires. Cette analyse a notamment révélé une réduction de l'expression de molécules d'adhésion (Selectin-P, ICAM-2, PCAM-1), de chimiokines et de leurs récepteurs (CCR7, CXCL12, CX3CL1, CCL-5,) ou de gènes appartenant au complexe majeur d'histocompatibilité (HLA-DRB1, HLA-DQB1, HLA-DQA1). De plus, l'analyse des régulateurs transcriptionnels a permis d'identifier PPARγ, INFγ et NFκB comme les facteurs de transcription les plus significativement modulés.

Conclusion : L'analyse nutrigénomique que nous avons réalisé a permis l'identification des cibles moléculaires du DHA au niveau vasculaire contribuant à une meilleure compréhension des mécanismes d'action athéro-protectrice du DHA. La composante inflammatoire étant particulièrement affectée, les recherches futures viseront à étudier plus précisément l'impact du DHA et de ses métabolites oxygénés sur l'activité des cellules immunitaires.

Exposition « réaliste » à un mélange de polychlorobiphényles (PCB) inclus dans une matrice alimentaire : impact sur la fonction mitochondriale et le stress oxydant

Ounnas F[1,2,3]*, Prive F[1,2,3]*, Lamarche F[1,2], Salen P[3], Hininger-Favier I[1,2], Marchand P[4], Antignac JP[4], Venisseau A[4], Fontaine E[1,2], de Lorgeril M[3], Demeilliers C[1,2]

* *premiers co-auteurs*

[1] LBFA- U 1055, UJF- UFR Chimie Biologie, F-38400 Saint Martin d'Hères

[2] INSERM, U1055, F-38000 Grenoble

[3] Laboratoire Cœur et Nutrition, TIMC-IMAG CNRS UMR 5525, Faculté de Médecine, Université Joseph Fourier, F-38000 Grenoble

[4] Laboratoire d'Etude des Résidus et Contaminants dans les Aliments, LUNAM Université, Oniris, USC 1329, F-44000 Nantes

Introduction : Les PolyChloroBiphényles (PCBs) désignent des composés d'origine anthropique qui contaminent régulièrement l'alimentation humaine. Ce sont des composés lipophiles qui se concentrent dans les aliments riches en lipides tel que le poisson gras mais également le lait.

La toxicité des PCBs a été essentiellement explorée chez le rongeur à forte dose. Ainsi, de nombreuses études ont montré que certains PCBs présentaient des effets toxiques sur le fonctionnement des mitochondries isolées du foie ou du cerveau, plus précisément en inhibant la respiration mitochondriale et l'activité de certains complexes de la chaîne respiratoire. Ces études sont menées, le plus souvent, avec une seule molécule, à forte toxicité, à forte dose et en aigue.

Méthodes : Afin d'approcher les conditions réelles d'exposition, nous avons étudié chez le rat l'impact d'une consommation de lait contaminé aux PCBs pendant 8 semaines. Les quantités de PCBs apportées dans ce lait correspondent à une dose réaliste de 2 fois la DJA.

Résultats et Conclusion : Il apparaît à travers cette étude que les PCBs apportés à faible dose perturbent de manière significative la fonction mitochondriale dans le foie mais également l'activité de certains complexes de la chaîne respiratoire du cerveau. Ainsi, ils réduisent significativement la respiration des mitochondries du foie de rat en conditions phosphorylantes (état 3) et ce, quel que soit le substrat de respiration (de 21 à 30%). De même, ils réduisent significativement l'activité des complexes 2 et 3 du cerveau (de respectivement 24% et 39%).

Les résultats montrent également que la consommation de PCB à faible dose augmentent en moyenne de 20% dans le foie et le cerveau la peroxydation lipidique (TBAR's) et d'environ 30% les transaminases du plasma. Cependant, aucune différence significative n'a été relevée sur les autres paramètres du stress oxydant.

Enfin, la consommation d'un aliment riche en polyphénols (antioxydants) pendant la période de contamination aux PCBs prévient l'augmentation des TBARs et des transaminases.

Apoptose des ilots de Langerhans humains en fonction des substrats énergétiques

Lablanche S[1], Cottet-Rousselle S[1], Lamarche F[1], Richard M-J[1], Berney T[1], Benhamou P-Y[1],

Fontaine E[1]

[1] LBFA- U 1055, UJF- UFR Chimie Biologie, F-38400 Saint Martin d'Hères

Introduction : Chez l'Homme, pour des raisons pratiques, la transplantation des îlots de Langerhans se fait dans la veine porte. Une fois embolisés dans l'arbre vasculaire porte, les îlots sont exposés à des concentrations inhabituelles de glucose et de fructose, pouvant aller respectivement jusqu'à 30 mM et 2,5 mM en période postprandiale. La greffe de cellules bêta est donc soumise à des contraintes immunologiques continues (rejet), ainsi qu'à des contraintes métaboliques transitoires (qui durent tant que la nouvelle vascularisation artérielle ne s'est pas développée autour des îlots embolisés).

Méthodes : Dans un travail préliminaire, effectué avec une lignée cancéreuse de cellules bêta (INS-1), nous avons montré que l'hyperglycémie et l'hyperfructosémie induisent l'ouverture du pore de transmission de perméabilités (PTP), ce qui entraîne la mort des cellules. Afin de confirmer ses résultats sur des cellules humaines, nous avons exposé des îlots humains prélevés sur donneur en mort cérébrale à des concentrations variables de glucose et de fructose et nous avons mesuré l'ouverture du PTP par microscopie confocale, ainsi que la mort cellulaire par imagerie (cellules caspase positives) et par cytométrie (double marquage IP Annexin V).

Résultats : Nous observons (i) que l'hyperglycémie (30 mM) induit la mort cellulaire principalement dans les cellules bêta ; (ii) que hyperglycémie (30 mM) et l'hyperfructosémie (2,5 mM) induisent l'ouverture du PTP ; (iii) que la ciclosporine A et le pré-traitement par la Metformine préviennent l'ouverture du PTP et inhibent la mort cellulaire induite par l'hyperglycémie et l'hyperfructosémie.

Conclusion : Ces résultats confirment l'importance des contraintes métaboliques sur la cellule bêta en raison de l'hyperglycémie et l'hyperfructosémie physiologiques en postprandial dans le système porte, et suggèrent que la prévention de l'ouverture du PTP fasse partie des stratégies futures dans la greffe des îlots humains.

L'intégrité des interactions entre le réticulum endoplasmique et les mitochondries est nécessaire à la signalisation de l'insuline et impliquée dans l'insulino-résistance hépatique

Tubbs E[1], Theurey P[1], Bendridi N[1], Bravard A[1], Chauvin MA[1], Ji-Cao J[1], Vial G[1], Ovize M[1, 2], Vidal H[1, 3], Rieusset J[1,3]

[1] INSERM, UMR 1060, Laboratoires CarMeN et CENS, Université Lyon 1, INRA U1362, INSA de Lyon, F-69600 Oullins

[2] Hospices Civils de Lyon, Hôpital Louis Pradel, Service d'Explorations fonctionnelles Cardiovasculaires & CIC de Lyon, F-69394 Lyon

[3] Hospices Civils de Lyon, Hôpital Lyon-Sud, Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, Pierre Bénite

Introduction : Les mitochondries et le réticulum endoplasmique (RE) interagissent au niveau de points de contacts appelés « mitochondria-associated membranes » (MAM), pour échanger du Ca^{2+} via le complexe VDAC1/Grp75/IP3R1 et maintenir l'homéostasie énergétique. Le rôle d'une altération des MAM dans les désordres métaboliques est actuellement méconnu, en partie à cause d'un manque de technique quantitative pour les détecter.

Méthodes : Nous avons appliqué la technique d'*in situ* PLA pour visualiser et quantifier la proximité entre les protéines du complexe VDAC/Grp75/IP3R1 à l'interface des MAM. Nous avons validé la méthode sur des cellules HuH7 fixées en mesurant les interactions VDAC1/IP3R1 ou Grp75/IP3R1, suite à l'invalidation ou la surexpression de certaines protéines des MAM (VDAC1, Grp75 et/ou Mfn2). Le rôle des MAM dans l'IRH a ensuite été étudié en mesurant *in vitro* les répercussions de la modulation des MAM sur la signalisation de l'insuline et *in vivo* les interactions mitochondrie-RE dans un modèle murin d'insulino-résistance induite par une diète riche en lipides.

Résultats : Le complexe VDAC1/Grp75/IP3R1 peut être visualisé par *in situ* PLA dans les cellules HuH7, confirmant leurs interactions à l'interface des MAM. L'invalidation génique de VDAC1, Grp75 ou Mfn2 par ARNi diminue les interactions entre VDAC1/IP3R1 et Grp75/IP3R1 alors que la surexpression de Grp75 ou Mfn2 les augmentent. De plus, nous démontrons que l'intégrité des MAM est requise pour la signalisation de l'insuline, et que les MAM sont une plateforme protéique importante pour la signalisation de l'insuline. Enfin, les interactions entre la mitochondrie et le RE sont altérées dans des hépatocytes de souris rendues diabétiques par une diète riche en lipide, et l'amélioration de l'intégrité des MAM dans ces hépatocytes, par la surexpression d'une protéine des MAM la Cyclophiline D, améliore la signalisation de l'insuline.

Conclusion : Nos résultats valident la technique d'*in situ* PLA pour visualiser et quantifier les interactions mitochondrie-RE dans les cellules, et révèlent un nouveau rôle des MAM dans la signalisation de l'insuline et dans l'insulino-résistance hépatique. Les MAM pourraient donc constituer une nouvelle cible préventive et/ou thérapeutique pour moduler la signalisation de l'insuline.

Rôle et régulation nutritionnelle des points de contacts entre la mitochondrie et le réticulum endoplasmique dans l'insulino-résistance hépatique

Theurey P[1]**,** TubbsE[1], Vial G[1], Bendridi N[1], Vidal H[1], Rieusset J [1]

[1] INSERM, UMR 1060, Laboratoires CarMeN et CENS, Université Lyon 1, INRA U1362, INSA de Lyon, F-69600 Oullins

Introduction : L'insulino-résistance hépatique (IRH) est associée à des altérations des mitochondries et du réticulum endoplasmique (RE), organites intimement liés par des points de contacts connus sous le nom de « Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes » (MAM). Les MAMs jouent un rôle crucial dans les échanges de calcium et de lipides entre les deux organites, pourtant leur régulation physiologique et pathologique reste inconnue. Notre laboratoire ayant récemment identifié une implication des MAMs dans l'IRH, le but de cette étude a été d'étudier la régulation nutritionnelle des MAMs dans le foie en situation physiologique et de diabète de type 2 (DT2).

Méthodes : Grâce au fractionnement cellulaire et l'*in situ* proximity ligation assay (PLA), nous avons quantifié les interactions entre le RE et la mitochondrie à l'état nourri et à jeûn, dans le foie de souris C57Bl6 sauvages ou *ob*/*ob*, un modèle de DT2. De plus, nous avons étudié l'impact de plusieurs métabolites et hormones impliqués dans les changements de statut nutritionnel sur l'interaction VDAC1/IP3R1, les deux acteurs clés du transfert de calcium du RE vers la mitochondrie, par *in situ* PLA sur des hépatocytes en culture.

Résultats : Nous avons montré une réduction de la quantité de MAM chez des souris sauvages à l'état nourri par rapport à des souris à jeûn (-60%, $p<0,001$), ainsi que l'absence de cette régulation chez les souris *ob*/*ob* qui présentent une diminution des MAMs par rapport à des souris sauvages à jeun quel que soit leur état nutritionnel (-50%, $p<0.001$). *In vitro*, l'addition de glucose (20mM, 4h) dans le milieu d'hépatocytes primaires ou de la lignée HuH7 entraîne une diminution de l'interaction VDAC1/IP3R1 (-50%, $p < 0.001$). De plus, le 2-deoxyglucose (20mM, 4h) et le fructose (20mM, 4h) reproduisent cet effet (-50%, $p<0.001$).

Conclusion : Nos données indiquent une altération des interactions mitochondrie-RE dans le foie de souris diabétiques, ainsi qu'un défaut de leur régulation par l'état nutritionnel. Le fait que le glucose, le 2-deoxyglucose et le fructose réduisent les interactions VDAC1/IP3R1 suggère l'implication de la voie des pentoses phosphate. Des travaux visant à moduler cette voie permettront de confirmer cette hypothèse.

Citrulline et métabolisme glucido-lipidique

Moinard C[1], Capel F[2,3], Morio B[2,3]

[1] LBFA- U 1055, UJF- UFR Chimie Biologie, 2280 rue de la Piscine, 38400 Saint Martin d'Hères

[2]I NRA, UMR1019, UNH, CRNH Auvergne, F-63009 Clermont-Ferrand

[3] Clermont Université, Université d'Auvergne, Unité de Nutrition Humaine, F-63000 Clermont-Ferrand

Ce n'est que depuis une dizaine d'années que les propriétés nutritionnelles de la citrulline sont reconnues. Si sa capacité à moduler le métabolisme protéique est maintenant bien établie, elle est également capable de moduler le métabolisme glucido-lipidique. En effet, outre sa capacité à moduler la sécrétion d'insuline, différentes études ont mis en évidence la capacité de la citrulline à améliorer les paramètres du syndrome métabolique dans un modèle de rats obèses et diabétiques. En effet, la citrulline permet de diminuer la glycémie, réduire les triglycérides circulants ainsi que de limiter le dépôt adipeux. Il se pourrait que cet effet soit lié à une action directe de la citrulline ; en effet des études réalisées in vitro sur des explants de tissus adipeux montre clairement une activation de la lipolyse par cet acide aminé (via une activation de l'adipocyte triglyceride lipase et de la lipase hormono-sensible).

Enfin, très récemment, il a été proposé que l'association de la citrulline à une statine puisse être une approche particulièrement pertinente pour lutter contre l'insulino-résistance observée au cours de l'obésité. Ce concept a pu être validé dans un modèle de souris nourries avec un régime hyperlipidique. En effet, l'association statines (atorvastatine) + citrulline permet de limiter la prise de poids, de réduire le dépôt adipeux et de rétablir la tolérance au glucose ainsi que l'insulino-sensibilité.

Si les données expérimentales ont permis de bien établir la capacité de la citrulline à moduler le métabolisme glucido-lipidique, il conviendrait maintenant de transposer ces études chez l'Homme afin de valider, ou non, le rôle de cet acide aminé dans l'homéostasie glucido-lipidique.

Etude protéomique du vieillissement musculaire chez la femme post-ménopausée

Gueugneau M[1,2], Coudy-Gandilhon C[1], Chambon C[1], Picard B[1], Bijlsma A[3], Maier A[3], Attaix D[1,2], Butler-Browne G[4], Béchet D[1,2]

[1] INRA, UMR1019, UNH & URH, CRNH Auvergne, F-63009 Clermont-Ferrand

[2] Clermont Université, Université d'Auvergne, Unité de Nutrition Humaine, F-63000 Clermont-Ferrand

[3] Leiden University Medical Center, Department of Gerontology and Geriatrics, 2333 ZA Leiden, Nederlands

[4] UMRS 974 - UPMC Paris 6 University / U974 - Inserm / UMR7215 – CNRS, Pitié-Salpétrière, F-75651 Paris

Introduction et Méthodes : Une approche protéomique a été développée afin identifier de nouveaux biomarqueurs du vieillissement musculaire (sarcopénie). Des extraits totaux et sarcoplasmiques ont été préparés à partir de femmes ménopausées matures (54 ans) et âgées (78 ans). Sur un total de 1919 spots, 133 sont exprimés de façon différentielle chez les femmes âgées par rapport aux femmes matures, et la spectrométrie de masse (nanoLC-MS/MS) a permis d'identifier 74 protéines différentes.

Résultats : On observe d'importantes modifications du métabolisme énergétique cytosolique (TPIS, PYGM, GPDA, créatine-kinase) et mitochondrial (pyruvate-déshydrogénase, aconitase, COX, NADH-déshydrogénase). Certaines protéines différentiellement exprimées correspondent à des protéines myofibrillaires (myosine light-chaînes, troponines T, myozenin). Tout ceci peut expliquer les modifications des propriétés contractiles chez la personne âgée. Les autres protéines montrent des perturbations dans les processus de cytoprotection et de détoxification, comme une régulation différentielle de plusieurs chaperons moléculaires (HSPA9, HSPA1A), l'homéostasie ionique (sélénium-binding protein) et le stress du réticulum endoplasmique (sarcalumenin, calséquestrine). De plus, l'expression de protéines impliquées dans la protéolyse est augmentée (VCP, UBA1, Calpain Small subunit-1). Nous avons aussi remarqué une régulation négative des protéines impliquées dans l'édition de l'ARN (apobec2) et la traduction mitochondriale (TuFM).

Conclusion : Plusieurs biomarqueurs identifiés dans cette analyse étaient auparavant non reconnus comme différentiellement exprimés dans le muscle âgé, et peuvent représenter de nouveaux points de départ pour élucider certains des mécanismes de la sarcopénie.

Le mini-porc multicathétérisé, un atout pour l'étude dynamique du métabolisme : exemple de l'effet du repas sur le métabolisme protéique musculaire

Revel A[1,2], Rémond D[1,2], Savary-Auzeloux I[1,2], Dardevet D[1,2]

[1] INRA, UMR1019, UNH, CRNH Auvergne, F-63009 Clermont-Ferrand

[2] Clermont Université, Université d'Auvergne, Unité de Nutrition Humaine, F-63000 Clermont-Ferrand

Le métabolisme, grâce à sa complexité, est capable de s'adapter aux conditions environnementales, comme la prise alimentaire. Tout défaut d'adaptation entrainera ainsi le développement d'une pathologie. Pour appréhender la complexité d'un métabolisme et rester au plus près de la réalité physiologique, il est nécessaire de le suivre en cinétique et à l'état non stationnaire au niveau corps entier et/ou d'un organe particulier. Actuellement, les études métaboliques sont réalisées soit 1) à un temps donné et ne prennent pas en compte l'aspect cinétique ou 2) en cinétique mais à l'état stationnaire (clamp par exemple). Dans les rares études cliniques où des mesures sont réalisées en cinétique et à l'état non stationnaire, une mesure au niveau du corps entier et non d'un organe est souvent réalisée. En effet, cette dernière est uniquement possible par la technique des bilans artério-veineux, nécessitant la pose de cathéters (pré et post organe) impossible chez l'Homme aujourd'hui en France. Notre modèle mini-porc multicathétérisé permet de telles études à l'état non stationnaire, en cinétique et sur organe ciblé (foie, muscle, tube digestif..). De plus, il y a possibilité de 1) prélèvements de tissus au cours de l'expérimentation ; 2) utiliser des molécules marquées et 3) utiliser un même animal pour tester plusieurs conditions physiologiques/nutritionnelles. Enfin, l'utilisation du mini-porc représente un dernier avantage puisque c'est une espèce dont le métabolisme est physiologiquement proche de celui de l'homme.

Nos études sur les fontes musculaires ont révélé des incohérences entre des mesures statiques à un temps donné du métabolisme protéique et la répercussion sur la masse musculaire. Ceci souligne bien que les cinétiques de variation du métabolisme sont aussi importantes que l'intensité d'une voie métabolique à un temps donné. Ceci nous a donc mené à mettre au point sur mini-porc le suivi cinétique et quantitatif du métabolisme protéique (synthèse et protéolyse musculaires) au challenge nutritionnel en association ou pas d'un état catabolique : le traitement aux glucocorticoïdes.

Les microARNs : des marqueurs sériques d'Activité/Sédentarité ?

Gastebois C[1], Rome S[1], Lefai E[1], Simon C[1]

[1] INSERM, UMR 1060, Laboratoires CarMeN et CENS, Université Lyon 1, INRA U1362, INSA de Lyon, F-69921 Oullins

Introduction : Des travaux récents ont montré que les niveaux d'expression sériques des miRNAs pouvaient servir de biomarqueurs pour certaines pathologies (e.g. cancers). L'activité physique (AP) améliore de nombreuses fonctions métaboliques, cardiovasculaires et immunitaires ; et inversement l'inactivité physique induit une altération de celles-ci. Une modification du niveau d'AP/sédentarité s'accompagne de changements d'expression/activité de nombreuses enzymes et protéines, au niveau circulant. Cependant, la relation entre le niveau d'AP/sédentarité et l'expression des miRNAs circulants reste inconnue. Mieux connaître ce lien pourrait offrir des perspectives d'applications cliniques très vastes.

Méthodes : L'expression sérique de 671 miRNA, chez 10 sujets de poids normal, a été déterminée avant et après modulation de l'AP (entraînement ou sédentarisation, étude LIPOX) par TaqMan Low Density Array. L'analyse quantitative de l'expression des miRNAs a été réalisée en utilisant un contrôle interne, i.e. un miRNA dont l'expression ne varie pas avec le niveau d'AP. Les relations entre les variations d'expression des miRNAs et les différents paramètres biologiques ont été analysées par le développement de modèles mixtes. Les miRNAs significativement variant ont été validés par qRT-PCR sur un groupe plus large de sujets (n=29), incluant des sujets en surpoids.

Résultats : La méthode de Vandesompele et al. (2002) a permis d'identifier un miRNA comme contrôle interne. Une fois ce miRNA endogène de référence déterminé, une analyse statistique a permis d'identifier 5 miRNAs candidats dont l'expression est significativement corrélée aux paramètres biologiques spécifiques de l'AP (AEE, VO2max) indépendamment de la composition corporelle des sujets.

Conclusion : Ces travaux ont permis d'identifier une liste de miRNAs circulants pouvant être de bons candidats comme biomarqueurs du niveau d'AP chez l'homme. La suite des travaux portent sur la détermination des mécanismes moléculaires présidant à ces variations, et des conséquences de ces variations sériques sur les tissus cibles.

Sarcopénie et vitamine D

Chanet A[1,2], Salles J[1,2], Giraudet C[1,2], Patrac V[1,2], Berry A[1,2], Collin ML[1,2], Jourdan M[3], Luiking Y[3], Verlaan S[3], Boirie Y[1,2], Walrand S[1,2]

[1] INRA, UMR1019, UNH, CRNH Auvergne, F-63009 Clermont-Ferrand

[2] Clermont Université, Université d'Auvergne, Unité de Nutrition Humaine, F-63000 Clermont-Ferrand

[3] Nutricia Advanced Medical Nutrition, Danone Research, Centre pour la nutrition spécialisée, Wageningen, Pays-Bas

Introduction : Le déficit en vitamine D est très répandu dans la population avec des impacts multiples sur la santé. Un nombre croissant de données suggèrent l'existence d'un effet de la vitamine D sur la masse, la qualité et la fonction musculaire, en particulier chez les personnes âgées. Dans ce cadre, nos travaux ont cherché à caractériser in vitro et in vivo 1) l'effet de la vitamine D sur la synthèse protéique musculaire et 2) les voies de signalisations mises en jeu.

Méthodes : In vitro, des myotubes de la lignée C2C12 ont été pré-exposés à 0 ou 10nM de 1,25 (OH)2-vitamine D3 (1,25-OHD) pendant 72h. Ces cellules ont ensuite été stimulées ou non avec un cocktail insuline + leucine avant d'ajouter dans le milieu un traceur isotopique stable (L-[1-13C] valine) afin de mesurer le taux de synthèse protéique (FSR). L'état d'activation des voies Akt/mTOR et eEF2 a été mesuré par western blot. In vivo, nous avons évalué l'effet d'une déplétion et d'une réplétion en vitamine D sur le métabolisme protéique musculaire du rat âgé.

Résultats : Concernant les myotubes, la stimulation du FSR par l'insuline et la leucine était augmentée de 14% en présence de 1,25-OHD ($p<0,05$). La voie Akt/mTOR était stimulée par l'insuline et la leucine et ce niveau d'activation était augmenté en présence de 1,25-OHD ($p<0,05$). L'étude chez le rat âgé a révélé que la déplétion en vitamine D induit une réduction de 40% du FSR musculaire ($p<0,001$) qui peut être prévenue par un apport complémentaire.

Conclusion : La vitamine D semble moduler le métabolisme protéique musculaire au cours du vieillissement.

Ostéoporose et Nutrition Lipidique

Wittrant Y[1,2]

[1] INRA, UMR1019, UNH, CRNH Auvergne, F-63009 Clermont-Ferrand

[2] Clermont Université, Université d'Auvergne, Unité de Nutrition Humaine, F-63000 Clermont-Ferrand

L'augmentation de la prévalence de l'obésité nécessite une prise en charge des complications qui lui sont associées dont l'augmentation de la fréquence des maladies cardio-vasculaires, des cancers, de la sarcopénie, mais également des troubles osseux.

Cette obésité concerne surtout la tranche d'âge 50 /65 ans avec un doublement des dépenses de santé publique. Or, c'est précisément une période critique pour le squelette avec l'établissement de tableaux ostéoporotiques liés à l'âge qui s'additionnent aux atteintes osseuses associées au statut métabolique.

Compte tenu des rôles fonctionnels (élément central de l'appareil locomoteur, mastication…) et métaboliques (hématopoïèse, homéostasie minérale et hormonale…), tout un chacun peut aisément comprendre que dans un contexte général de vieillissement de la population, les complications osseuses liées à l'obésité constituent un enjeu socio-économique majeur.

Certes, des prises en charge existent, visant soit directement le tissu osseux soit plus global le statut métabolique du patient, mais d'une manière générale cette thérapeutique est soit d'une efficacité limitée soit présente des effets secondaires importants.

A ce titre la prévention nutritionnelle représente une alternative d'envergure. Dans le contexte d'une alimentation lipidique en partie responsable du développement de l'obésité (puisque trop importante et surtout de pauvre qualité), serait-il opportun de se servir ce levier alimentaire et d'utiliser les lipides comme médiateurs de la protection contre les complications osseuses liées à l'obésité chez l'adulte vieillissant. En d'autres termes, peut-on soigner le mal (ou ses conséquences) par le mal ?

La question scientifique est donc la suivante: Peut-on utiliser les acides gras pour stimuler des voies favorables à la préservation du capital osseux? Quels sont les acteurs cellulaires et les pivots moléculaires déterminants pour permettre la mise en place de stratégies nutritionnelles efficaces ?

Oméga-3, Obésité et Syndrome Métabolique

Pinel A[1,2], Capel F[1,2], Morio B[1,2]

[1] INRA, UMR1019, UNH, CRNH Auvergne, F-63009 Clermont-Ferrand

[2] Clermont Université, Université d'Auvergne, Unité de Nutrition Humaine, F-63000 Clermont-Ferrand

Dans un contexte d'augmentation de la prévalence de l'obésité et des maladies métaboliques associées, la qualité des lipides alimentaires fait l'objet de nombreux travaux et études épidémiologiques. Parmi ces lipides, les acides gras polyinsaturés oméga-3 (ω3) sont apportés en quantité insuffisante dans l'alimentation occidentale. L'augmentation de l'apport en ω3 favoriserait la prévention de l'obésité par différents effets démontrés : augmentation de l'oxydation et diminution du relargage des acides gras libres du tissu adipeux ; réduction de l'accumulation de lipides au niveau hépatique et musculaire ; amélioration de la sensibilité à l'insuline des tissus insulino-sensibles (notamment du muscle squelettique). Cependant, les données in vitro, in vivo ou cliniques, n'aboutissent pas à un consensus. La durée, la dose et la composition fine du traitement expliqueraient l'hétérogénéité des résultats. L'objectif de mon travail de thèse est de comparer les effets respectifs des acides gras alpha-linolénique (ALA), docosahexaénoïque (DHA) et éicosapenténoïque (EPA) dans la prévention de l'obésité et du syndrome métabolique. Pour cela, des souris seront mises sous régime riche en graisse et en sucrose, supplémenté ou non en ALA, EPA ou DHA durant 16 semaines. Cette étude permettra d'évaluer l'impact de chaque acide gras ω3 sur la composition corporelle, la sensibilité à l'insuline et l'inflammation systémique. Le modèle de cellules musculaires C2C12 nous permettra d'évaluer l'effet propre de chaque ω3 sur le devenir intracellulaire des acides gras (oxydation, estérification, production de dérivés lipotoxiques) et d'explorer les liens unissant les adaptations métaboliques et la sensibilité à l'insuline. Par ailleurs, l'adipogenèse et l'apoptose des adipocytes seront étudiées avec le modèle de cellules 3T3-L1 différenciées en adipocytes. Ce projet d'étude translationnelle (de la cellule au corps entier) contribuera à la meilleure compréhension des effets propres à chaque ω3 sur des voies importantes participant à la physiopathologie de l'obésité et du syndrome métabolique.

Impact de différents lipides polaires alimentaires sur l'absorption lipidique intestinale : études in vitro sur cellules Caco-2 et in vivo chez la souris.

Lecomte M[1], Laugerette F[1], Pineau G[1], Bourlieu C[2], Géloën A[1], Michalski M-C[1]

[1] INSERM, UMR 1060, Laboratoires CarMeN et CENS, Université Lyon 1, INRA U1362, INSA de Lyon, F-69621 Villeurbanne

[2] INRA-Agrocampus, UMR 1253, STLO, F-35042 Rennes

Introduction : La nutrition peut permettre, via une stratégie alimentaire adaptée, de limiter, voire même de prévenir, les désordres métaboliques associés aux états d'obésité comme l'altération du métabolisme des lipides. Dans ce contexte, les lipides polaires (LP) sont des agents texturant largement utilisés dans l'industrie alimentaire. Ces dernières années un intérêt croissant s'est développé autour des effets bénéfiques de ces LP, notamment sur la régulation du métabolisme lipidique. L'objectif de ces travaux est d'étudier l'effet de différentes sources alimentaires de LP (lait vs soja) sur l'absorption intestinale des lipides et le métabolisme lipidique postprandial.

Méthodes : Pour répondre à la question une étude *in vitro* sur cellules Caco-2 (modèle d'absorption intestinale) et une étude *in vivo* chez la souris ont été menées.

Résultats : *In vitro*, la présence de sphingomyéline (SM) dans les micelles induirait une sécrétion plus faible de triglycérides (TG) par les cellules. Cela est associé, en présence de SM, à une augmentation de la taille des micelles mixtes lipidiques incubées. *In vivo*, sur une période de 4h après gavage, le profil de concentration plasmatique en TG est modifié en présence de LP laitiers par rapport aux LP de soja.

Conclusion : Ces premiers résultats suggèrent que la qualité des lipides polaires influence le métabolisme d'absorption des lipides *in vitro* et *in vivo* chez la souris. Ces nouvelles connaissances pourraient servir à la mise en place de formulations alimentaires optimisées, susceptibles de moduler la cinétique d'absorption intestinale des lipides, en se basant sur la qualité et la quantité des lipides émulsifiants.

La régulation du métabolisme énergétique dans le muscle squelettique au cours d'une surnutrition hyperlipidique chez l'homme sain

Seyssel K[1,2], Alligier M[1,2], Meugnier E[1,2], Chanseaume E[3,4], Canto C[5], Disse E[1,2], Lambert-Porcheron S[2], Brozek J[6], Blond E[1,2], Rieusset J[1,2], Morio B[3,4], Laville M[1,2*], Vidal H[1,2*]

[1] INSERM, UMR 1060, Laboratoires CarMeN et CENS, Université Lyon 1, INRA U1362, INSA de Lyon, F-69921 Oullins

[2] Centre de Recherche en Nutrition Humaine Rhône-Alpes (CRNH-RA), Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre Bénite, France,

[3] INRA, UMR1019, UNH, CRNH Auvergne, F-63009 Clermont-Ferrand

[4] Clermont Université, Université d'Auvergne, Unité de Nutrition Humaine, F-63000 Clermont-Ferrand

[5] Laboratory of Integrative and Systems Physiology, EPFL, SV-IBI, Building AI, Lausanne, Suisse

[6] Genfit, F-59120 Loos

** HV et ML ont contribué équitablement à ce travail*

Introduction : En période de surnutrition, le stockage et l'oxydation des lipides sont finement régulés au niveau du muscle squelettique. SIRT1 (protéine déacétylase dépendante de NAD+) est capable de déacétyler et d'activer PGC1α en condition de restriction calorique, du fait de l'augmentation du ratio NAD+/NADH contribuant ainsi à augmenter la mitochondriogénèse. Le rôle de cette voie dans la situation opposée n'est pas connu c'est pourquoi nous avons analysé l'effet d'une surnutrition sur l'expression génique et le métabolisme du muscle squelettique.

Méthodes : 39 hommes sains ont suivi 56 jours de surnutrition hyperlipidique (+760kcal/jour). Différentes mesures ont été réalisées à J0, J14 et J56. La composition corporelle et la répartition de masse grasse ont été déterminées par DEXA et IRM. L'expression génique du muscle squelettique a été étudiée grâce à des biopsies (puces à ADN et validation par RT-PCR). Le métabolisme énergétique a été évalué par calorimétrie indirecte à jeun et en période post-prandiale (suite à un repas test).

Résultats : La surnutrition induit une prise de poids (+2,6kg) avec une augmentation de la masse grasse ($p<0,001$) et des volumes de tissu adipeux sous-cutané et viscéral ($p<0,001$). Parallèlement l'oxydation lipidique est diminuée à jeun et en période postprandiale ($p<0,05$). L'analyse transcriptomique des biopsies musculaires a permis d'identifier une surexpression de voies liées au stockage des lipides mais aussi à la mitochondriogénèse. La surnutrition induit une augmentation des capacités oxydatives mitochondriales, alors que le contenu en NAD+ du muscle est diminué et que PGC1α est hyperacétylé ($p<0,05$).

Conclusion : En réponse à une surnutrition hyperlipidique, le muscle squelettique augmente ses capacités de stockage des lipides et diminue leur oxydation. De façon surprenante, la mitochondriogénèse ainsi que les capacités oxydatives sont induites alors que la voie SIRT1-PGC1α est inactivée, suggérant donc l'implication d'un mécanisme alternatif dans la réponse à la surnutrition.

Almansur Farida	farida_q12@yahoo.co.id	LBFA
Auzeloux Isabelle	isabelle.savary@clermont.inra.fr	UNH
Averous Julien	julien.averous@clermont.inra.fr	UNH
Bechet Daniel	daniel.bechet@clermont.inra.fr	UNH
Benoit Bérengère	berengere.benoit@insa-lyon.fr	CARMEN
Blond Emilie	emilie.blond@univ-lyon1.fr	CARMEN
Boirie Yves	yves.boirie@clermont.inra.fr	UNH
Bottari Serge	Serge.Bottari@ujf-grenoble.fr	LBFA
Bruchat Alain	alain.bruhat@clermont.inra.fr	UNH
Calzada Catherine	catherine.calzada@insa-lyon.fr	CARMEN
Canet Soulas Emmanuelle	emmanuelle.canet-soulas@univ-lyon1.fr	CARMEN
Cano Noël	noel.cano@clermont.inra.fr	UNH
Capel Frederic	frederic.capel@clermont.inra.fr	UNH
Cassel Roméo	romeo.cassel@etu.univ-lyon1.fr	CARMEN
Chanet Audrey	audrey.chanet@clermont.inra.fr	UNH
Chardigny Jean-Michel	jean-michel.chardigny@clermont.inra.fr	UNH
Charrie Anne	anne.charrie@chu-lyon.fr,	CARMEN
Chikh Karim	karim.chikh@univ-lyon1.fr	CARMEN
Chriett Sabrina	sabrinachriett@live.fr	CARMEN
Comte Blandine	blandine.comte@clermont.inra.fr	UNH
Coquelet-Madec Anne-Marie	anne-marie.coquelet-madec@univ-lyon1.fr	CARMEN
Cottet Cécile	cecile.cottet@ujf-grenoble.fr	LBFA
Couturier Karine	Karine.Couturier@ujf-grenoble.fr	LBFA
Coxam Véronique	veronique.coxam@clermont.inra.fr	UNH
Cuerq Charlotte	charlotte.cuerq@chu-lyon.fr	CARMEN
Dardevet Dominique	dominique.dardevet@clermont.inra.fr	UNH
Demaison Luc	luc.demaison@clermont.inra.fr	UNH
Demeilliers Christine	Christine.Demeilliers@ujf-grenoble.fr	LBFA
Di Cataldo Vanessa	vanessa.di-cataldo@etu.univ-lyon1.fr	CARMEN
Drai Jocelyne	jocelyne.drai@chu-lyon.fr	CARMEN
Dubouchaud Hervé	herve.dubouchaud@ujf-grenoble.fr	LBFA
El Jaafari Assia	assia.eljaafari@univ-lyon1.fr	CARMEN
Estienne Monique	monique.estienne@inserm.fr	CARMEN
Fafournoux Pierre	pierre.fafournoux@clermont.inra.fr	UNH
Fardet Anthony	anthony.fardet@clermont.inra.fr	UNH
Farge Marie-Chantal	m-chantal.farges@clermont.inra.fr	UNH
Fontaine Eric	eric.fontaine@ujf-grenoble.fr	LBFA
Gastebois Caroline	caroline.gastebois@univ-lyon1.fr	CARMEN
Gatineau Éva	eva.gatineau@clermont.inra.fr	UNH
Gladine Cécile	cecile.gladine@clermont.inra.fr	UNH
Goudable Joëlle	joelle.goudable@univ-lyon1.fr	CARMEN
Gueugneau Marine	marine.gueugneau@clermont.inra.fr	UNH
Guillet Christelle	christelle.guillet@clermont.inra.fr	UNH
Jalabert Audrey	jalabert@clermont.inra.fr	CARMEN
Joumard Laurie	laurie.joumard@clermont.inra.fr	UNH
Jouvene Charlotte	charlotte.jouvene@etu.univ-lyon1.fr	CARMEN
Labaronne Emmanuel	emmanuel.labaronne@etu.univ-lyon1.fr	CARMEN
Lagarde Michel	michel.lagarde@insa-lyon.fr	CARMEN
Lamarche Frédéric	Frederic.Lamarche@ujf-grenoble.fr	LBFA
Laville Martine	martine.laville@univ-lyon1.fr	CARMEN
Le Quang-huy	quang-huy.le@insa-lyon.fr	CARMEN
Lecomte Manon	manon.lecomte@insa-lyon.fr	CARMEN
Lemagueresse Brigitte	brigitte.lemagueresse@inserm.fr	CARMEN
Létisse Marion	marion.letisse@insa-lyon.fr	CARMEN

Lo Van Amanda	amd.lovan@gmail.com	CARMEN
Malpuech Brugere Corinne	corinne.malpuech-brugere@udamail.fr	UNH
Masgrau Aurélie	aurelie.masgrau@clermont.inra.fr	UNH
Mast Carole	carole.mast@clermont.inra.fr	UNH
Maurin Anne-Catherine	anne-catherine.maurin@clermont.inra.fr	UNH
Mazur André	andre.mazur@clermont.inra.fr	UNH
Meugnier Emmanuelle	Emmanuelle.Meugnier@univ-lyon1.fr	CARMEN
Mey Anne	Anne.Mey@ens-lyon.fr	CARMEN
Michalski Marie-Caroline	marie-caroline.michalski@insa-lyon.fr	CARMEN
Moinard Christophe	christophe.moinard@parisdescartes.fr	LBFA
Monfoulet Laurent-Emmanuel	laurent-emmanuel.monfoulet@clermont.inra.fr	UNH
Montaurier Christophe	christophe.montaurier@clermont.inra.fr	UNH
Morio Béatrice	morio@clermont.inra.fr	CARMEN
Mosoni Laurent	laurent.mosoni@clermont.inra.fr	UNH
Naville Danielle	Danielle Naville danielle.naville@inserm.fr	CARMEN
Nazare Julie-Anne	julie-anne.nazare@cens-nutrition.com	CARMEN
Nemoz Georges	georges.nemoz@insa-lyon.fr	CARMEN
Ounnas Fayçal	ounnasf@ujf-grenoble.fr	LBFA
Papet Isabelle	isabelle.papet@clermont.inra.fr	UNH
Penhoat Armelle	armelle.penhoat@inserm.fr	CARMEN
Peretti Noel	noel.peretti@chu-lyon.fr	CARMEN
Pinel Alexandre	alexandre.pinel@clermont.inra.fr	UNH
Pirola Luciano	luciano.pirola@univ-lyon1.fr	CARMEN
Plaisancié Pascale	pascale.plaisancie@inserm.fr	CARMEN
Polakof Sergio	sergio.polakof@clermont.inra.fr	UNH
Privé Florence	florence.prive@imag.fr	LBFA
Pujos Estelle	estelle.pujos@clermont.inra.fr	UNH
Quiclet Charline	laquiclette@hotmail.fr	LBFA
Rambeau Mathieu	mathieu.rambeau@clermont.inra.fr	UNH
Revel Aurélia	aurelia.revel@clermont.inra.fr	UNH
Rieusset Jennifer	Jennifer.Rieusset@univ-lyon1.fr	CARMEN
Rome Sophie	srome@univ-lyon1.fr	CARMEN
Roux Brigitte	brigitte.roux@inserm.fr	CARMEN
Salles Jérôme	jerome.salles@clermont.inra.fr	UNH
Sauvinet Valérie	valerie.sauvinet@chu-lyon.fr	CARMEN
Sebedio Jean Louis	jean-louis.sebedio@clermont.inra.fr	UNH
Seyssel Kevin	kevin.seyssel@chu-lyon.fr	CARMEN
Tellier Cindy	ctellier@ujf-grenoble.fr	LBFA
Theurey Pierre	pierre.theurey@etu.univ-lyon1.fr	CARMEN
Tubbs Emily	emily.tubbs@etu.univ-lyon1.fr	CARMEN
Vandenbroucke Isabelle	isabelle.vandenbroucke@insa-lyon.fr	CARMEN
Vasson Marie Paule	m-paule.vasson@udamail.fr	UNH
Vella Roxane	roxane.vella@insa-lyon.fr	CARMEN
Véricel Evelyne	evelyne.vericel@insa-lyon.fr	CARMEN
Vial Guillaume	guillaume.vial@inserm.fr	CARMEN
Vidal Hubert	Hubert.vidal@univ-lyon1.fr	CARMEN
Vors Cécile	cecile.vors@univ-lyon1.fr	CARMEN
Walrand Stéphane	stephane.walrand@clermont.inra.fr	UNH
Wittrant Yohann	yohann.wittrant@clermont.inra.fr	UNH

Le comité d'organisation des 1ères Assises de Nutrition et Métabolisme Rhône-Alpes-Auvergne remercie pour leur soutien :

BAXTER
CENS
DANONE
FONDATION BULLUKIAN
INRA
INSERM
LESIEUR
OZYME
SANOFI
SILAB
TSE

Le Comité d'Organisation

Auzeloux Isabelle
Capel Frederic
Chardigny Jean-Michel
Fontaine Eric
Gladine Cécile
Jalabert Audrey
Lamarche Frédéric
Morio Béatrice
Polakof Sergio
Roux Brigitte
Tubbs Emily
Vial Guillaume
Vidal Hubert

Lieu :

LA CHARPINIÈRE

Hôtel La Charpinière

42330 Saint Galmier