

## Les phytoprostanes, une classe de bioactifs végétaux non négligeables. Source, biodisponibilité et effets biologiques

Les phytoprostanes (PhytoPs) sont des dérivés lipidiques oxydés (ou oxylipines) issus de la peroxydation non-enzymatique de l'acide  $\alpha$ -linoléique. Elles sont biosynthétisées dans la plupart des végétaux et certains produits alimentaires d'origine végétale tels que les huiles de colza ou de lin peuvent contenir jusqu'à 24 mg/L de PhytoPs. Par ailleurs, les PhytoPs se forment *in vivo* chez l'Homme à partir de l'acide  $\alpha$ -linoléique ingéré. Les niveaux d'exposition réelle de l'Homme aux PhytoPs ou encore la biodisponibilité et les propriétés biologiques des PhytoPs restent mal connus mais quelques études réalisées *in vitro* suggèrent des propriétés immunorégulatrices, pro-apoptiques et neuroprotectrices intéressantes.

Cécile Gladine<sup>(1)</sup>, André Mazur<sup>(1)</sup>, Jean-Marie Galano<sup>(2)</sup> & Thierry Durand<sup>(2)</sup>

### INTRODUCTION

Dans le règne animal comme dans le règne végétal, les acides gras polyinsaturés (AGPI) sont prioritairement estérifiés dans les phospholipides membranaires. L'acide arachidonique (C20 :4 n-6) est l'AGPI majoritaire chez l'animal tandis que les végétaux synthétisent majoritairement les acides linoléique (C18 :2 n-6) et  $\alpha$ -linoléique (C18 :3 n-3). Ces AGPI ont avant tout un rôle fonctionnel en conférant aux membranes cellulaires leur fluidité. Cependant, ce sont aussi des substrats indispensables pour la production de médiateurs lipidiques qui jouent des rôles clés dans diverses voies de signalisation cellulaire. Ces médiateurs lipidiques sont issus de l'oxydation des AGPI ayant au minimum 3 doubles liaisons. Elle peut se faire par voie enzymatique ou non-enzymatique et génère une multitude de dérivés lipidiques oxydés regroupés sous le terme générique d'oxylipines.

La voie non-enzymatique ou peroxydation lipidique est induite par les espèces radicalaires. Cette voie, considérée comme la voie originelle d'oxydation des acides gras, a lieu dans tous les types cellulaires et chez tous les organismes aérobie<sup>(1)</sup>. Souvent jugée cytotoxique du fait de la réactivité des dérivés lipidiques générés, l'oxydation non-enzymatique des AGPI n'en reste pas moins une des sources majeures d'oxylipines *in vivo* même si l'identification et l'étude des propriétés biologiques des dérivés peroxydés restent encore partielles. Cette dualité entre cytotoxicité et signalisation cellulaire des oxylipines va de pair avec le paradoxe de l'oxygène qui est également indispensable tout en étant potentiellement délétère. Dans le règne animal, les AGPI les plus représentés au niveau des membranes cellulaires sont l'acide

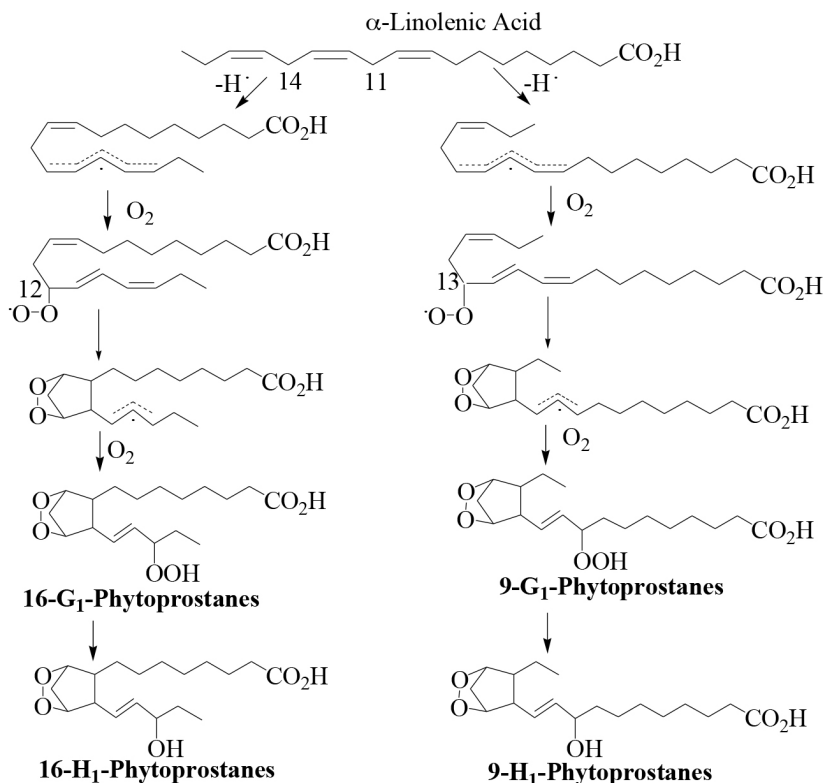
arachidonique et l'acide docosahexaénoïque qui sont peroxydés de façon non-enzymatique en une série de médiateurs proches des prostaglandines appelés respectivement les isoprostanes et les neuroprostanes. Les végétaux supérieurs étant généralement incapables de synthétiser les acides arachidonique et docosahexaénoïque, ils utilisent plutôt l'acide  $\alpha$ -linoléique pour la production de médiateurs lipidiques et produisent par voie non-enzymatique des composés proches des isoprostanes appelés phytoprostanes (PhytoPs)<sup>(2)</sup>. L'intérêt initial accordé aux PhytoPs était lié à leur structure très proche des médiateurs enzymatiques de type prostaglandine et jasmonique trouvés respectivement chez l'animal et les végétaux. Les PhytoPs sont aujourd'hui considérées non seulement comme des marqueurs de l'oxydation de l'acide  $\alpha$ -linoléique dans les végétaux mais aussi comme des senseurs du stress oxydant et des acteurs essentiels du système de signalisation cellulaire notamment impliqués dans les mécanismes de défense de la plante<sup>(3)</sup>.

### BIOSYNTÈSE ET NOMENCLATURE DES PHYTOPROSTANES

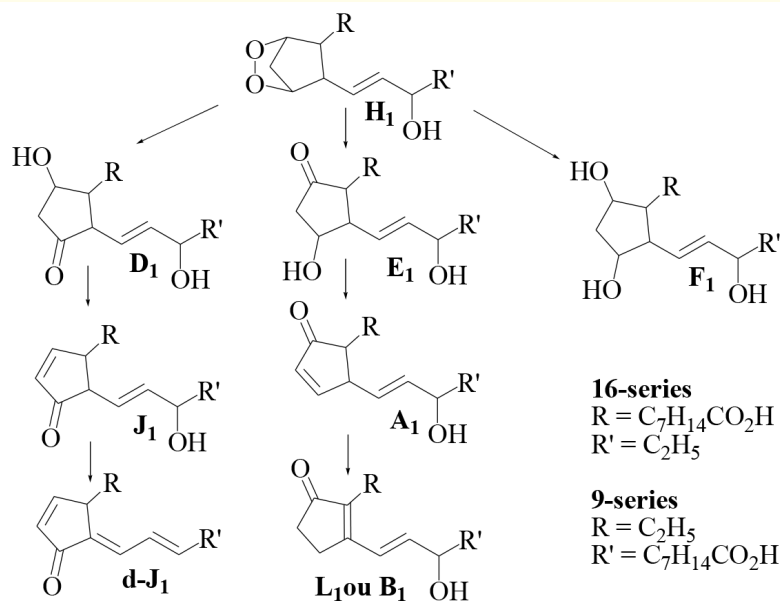
La première réaction de biosynthèse des PhytoPs consiste en l'abstraction d'un atome d'hydrogène par une espèce radicalaire au niveau d'un des deux méthylènes (C-14 ou C-11) des systèmes 1,4-pentadiènes (**Figure 1**). Ceci génère deux types d'hydroperoxydes primaires et d'endoperoxydes cycliques en fonction du site d'abstraction de l'atome d'hydrogène. Les deux séries 9- et 16-PhytoPs sont ensuite formées<sup>(4)</sup>. Chaque série de

<sup>(1)</sup> UMR1019 Unité de Nutrition Humaine (UNH), INRA, CRNH Auvergne, Clermont Université, Université d'Auvergne, Clermont-Ferrand, France.

<sup>(2)</sup> Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM), UMR CNRS 5247, Université de Montpellier, ENSCM, Montpellier, France.



**Figure 1 :** Voie de biosynthèse des phytoprostanes par peroxydation non-enzymatique de l'acide α-linolénique.



NOTES

- [1] Mueller M.J., Archetype signals in plants: the phytoprostanes. *Curr Opin Plant Biol*, 2004. 7(4): p. 441-8.
- [2] Parchmann S. and Mueller M.J., Evidence for the formation of dinor isoprostanes E1 from alpha-linolenic acid in plants. *J Biol Chem*, 1998. 273(49): p. 32650-5.
- [3] Thoma I., et al., Cyclopentenone isoprostanes induced by reactive oxygen species trigger defense gene activation and phytoalexin accumulation in plants. *Plant J*, 2003. 34(3): p. 363-75.
- [4] Durand T., et al., New bioactive oxylipins formed by non-enzymatic free-radical-catalyzed pathways: the phytoprostanes. *Lipids*, 2009. 44(10): p. 875-88.
- [5] Jahn U., Galano J.M., and Durand T., A cautionary note on the correct structure assignment of phytoprostanes and the emergence of a new prostane ring system. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2010. 82(2-3): p. 83-6.
- [6] Krischke M., Loeffler C., and Mueller M.J., Biosynthesis of 14,15-dehydro-12-oxo-phytodienoic acid and related cyclopentenones via the phytoprostane D(1) pathway. *Phytochemistry*, 2003. 62(3): p. 351-8.
- [7] Savchenko T.V., Zastrijnaja O.M., and Klimov V.V., Oxylipins and plant abiotic stress resistance. *Biochemistry (Moscow)*, 2014. 79(4): p. 362-75.
- [8] Imbusch R. and Mueller M.J., Formation of isoprostane F(2)-like compounds (phytoprostanes F(1)) from alpha-linolenic acid in plants. *Free Radic Biol Med*, 2000. 28(5): p. 720-6.
- [9] Karg K., et al., Biologically active oxidized lipids (phytoprostanes) in the plant diet and parenteral lipid nutrition. *Free Radic Res*, 2007. 41(1): p. 25-37.
- [10] Barden A.E., et al., Flaxseed oil supplementation increases plasma F1-phytoprostanes in healthy men. *J Nutr*, 2009. 139(10): p. 1890-5.
- [11] Collado-González J.M., S.; Durand T.; Guy A.; Galano J-M.; Torrecillas A.; Ferreres F.; Gil-Izquierdo A., New UHPLC-QqQ-MS/MS method for quantitative and qualitative determination of free phytoprostanes in foodstuffs of commercial olive and sunflower oils. *Food Chemistry*, 2015. 178: p. 212-220.
- [12] Vigor C., et al., Non-enzymatic lipid oxidation products in biological systems: assessment of the metabolites from polyunsaturated fatty acids. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2014. 964: p. 65-78.
- [13] El Fangour S., et al., Total synthesis of the eight diastereomers of the syn-anti-syn phytoprostanes F1 types I and II. *J Org Chem*, 2004. 69(7): p. 2498-503.
- [14] Perlikowska M., Mikolajczyk, A short synthesis of enantiomeric phytoprostanes B1 Type I. *Synthesis* 2009: p. 2715-2718.

PhytoPs est composée de 16 isomères engendrant un total de 32 PhytoPs possibles. L'intermédiaire de type G<sub>1</sub>-PhytoPs est relativement instable et certaines PhytoPs peuvent être spontanément réarrangées et/ou réduites entraînant la formation de D<sub>1</sub>-, E<sub>1</sub>- et F<sub>1</sub>-PhytoPs (**Figure 1**). Finalement, les D<sub>1</sub>- et E<sub>1</sub>-PhytoPs peuvent encore se déshydrater et s'isomériser pour former les J<sub>1</sub>-, deoxy-J<sub>1</sub>-, A<sub>1</sub>- et B<sub>1</sub>- et L<sub>1</sub>-PhytoPs<sup>[15]</sup>.

## SOURCES ALIMENTAIRES

Les PhytoPs ont été essentiellement quantifiées dans les végétaux qui sont une source majoritaire du fait de leur teneur naturellement élevée en acide  $\alpha$ -linoléinique. La première identification a été réalisée dans des cellules végétales en culture<sup>[2]</sup>. Depuis, plusieurs dizaines de plantes d'espèces différentes ont été analysées. Ces analyses ont révélé la présence des A<sub>1</sub>-, B<sub>1</sub>-, D<sub>1</sub>-, E<sub>1</sub>-, F<sub>1</sub>- et deoxy-J<sub>1</sub>-PhytoPs dans toutes les espèces analysées avec une prédominance des D<sub>1</sub>- et deoxy-J<sub>1</sub>-PhytoPs<sup>[16]</sup>.

L'abondance des PhytoPs dans les produits végétaux est très variable. Elle dépend notamment des teneurs en acide  $\alpha$ -linoléinique mais aussi du niveau d'exposition au stress oxydant qui peut être induit par divers facteurs biotiques (ex. organisme pathogène) et abiotiques (ex. chaleur, déshydratation). Les PhytoPs sont formées dans tous les tissus végétaux (feuilles, fleurs et racines) mais les tissus photosynthétiques accumulent les plus grandes quantités (10 fois plus importantes que dans les racines) du fait de la présence des chloroplastes qui sont une source majeure d'espèces radicalaires<sup>[17]</sup>. Il faut aussi noter que les niveaux de PhytoPs dans les végétaux augmentent considérablement au cours du séchage et du stockage. A titre d'exemple, Imbush & Mueller ont mis en évidence une augmentation des niveaux de F<sub>1</sub>-PhytoPs de 15 à 263 fois au cours de séchage de diverses espèces végétales<sup>[18]</sup>.

Dans l'alimentation humaine, les analyses ont essentiellement portées sur les huiles végétales qui sont effectivement une source alimentaire majeure et non négligeable de PhytoPs. Ainsi, des niveaux particulièrement élevés de PhytoPs (libres et estérifiées) ont été rapportés dans les huiles végétales riches en acide  $\alpha$ -linoléinique telles que le lin (24 mg/L de PhytoPs totales) ou le colza (2 mg/L de PhytoPs totales)<sup>[9]</sup>. De façon surprenante,

d'autres types d'huiles végétales relativement pauvres en acide  $\alpha$ -linoléinique, telle que l'huile d'olive, contiennent aussi des niveaux assez élevés de PhytoPs (2.53 à 12.90 mg/L de F<sub>1</sub>-PhytoPs totales et 1.06 mg/L de PhytoPs libres)<sup>[9, 10]</sup> suggérant une biosynthèse indépendante de la teneur en acide  $\alpha$ -linoléinique. Néanmoins, une autre étude rapporte des teneurs beaucoup plus basses de PhytoPs libres (0.02 mg/L) dans différents types d'huile d'olive<sup>[11]</sup>. Dans la plupart des huiles végétales, l'isomère E<sub>1</sub> est le plus abondant à l'exception des huiles de lin et d'olive qui contiennent majoritairement des F<sub>1</sub>-PhytoPs. Les concentrations en PhytoPs dans les huiles végétales augmentent en fonction du temps de conservation et des conditions de stockage qui peuvent être plus ou moins favorables à la peroxydation de l'acide  $\alpha$ -linoléinique (ex. exposition à l'air, à la chaleur et à la lumière)<sup>[9]</sup>. L'impact des procédés de fabrication (pression à froid, raffinage) et des modes de préparation (cuisson) reste quant à lui mal décrit. Même si cela peut paraître plus anecdotique en termes de niveau de consommation chez l'Homme, le pollen a aussi été identifié comme une source particulièrement riche en PhytoPs avec par exemple des teneurs en F<sub>1</sub>-PhytoPs pouvant aller jusqu'à 35  $\mu$ g/g (à 91% sous forme libre) dans des extraits secs de pollen de bouleau. Des analyses complémentaires sur l'ensemble des produits alimentaires d'origine végétale seraient nécessaires pour mieux connaître le niveau d'exposition réel de l'Homme à ces composés potentiellement bioactifs.

## BIODISPONIBILITÉ DES PHYTOPROSTANES

La biodisponibilité des PhytoPs a été très peu décrite jusqu'à présent. Ceci peut s'expliquer en partie par les difficultés d'analyse *in vivo* liées au métabolisme des isoprostanoïdes en général qui sont rapidement excrétées et relativement instables. C'est le cas notamment des E-, A- et J-PhytoPs alors que les F-PhytoPs sont plus stables et métabolisées plus lentement ce qui facilite leur détection au niveau sanguin<sup>[9]</sup>. Par ailleurs, l'analyse des isoprostanoïdes en général et des PhytoPs en particulier nécessite des techniques sophistiquées<sup>[11, 12]</sup> et l'utilisation de standards qui ne sont pas disponibles dans le commerce et synthétisés par un nombre limité d'équipes au niveau mondial<sup>[13-19]</sup>. Dans une première étude, Karg et al. ont montré par des tests *in vitro* que les PhytoPs étaient relativement résistantes

[15] Pinot E., et al., Total Synthesis of the Four Enantiomerically Pure Diastereoisomers of the Phytoprostanes E1Type II and of the 15-E2t-Isoprostanes. *J Org Chem*, 2008. 73(8): p. 3063-9.

[16] Schmidt A. and Boland W., General strategy for the synthesis of B1 phytoprostananes, dinor isoprostanes, and analogs. *J Org Chem*, 2007. 72(5): p. 1699-706.

[17] Vazquez-Romero A., et al., Synthesis of prostaglandin and phytoprostane B1 via regioselective intermolecular Pauson-Khand reactions. *Org Lett*, 2009. 11(14): p. 3104-7.

[18] Beretta R., et al., General Strategy for the Synthesis of B and L Prostanoids: Synthesis of Phytoprostananes (RS)-9-L-PhytoP, (R)-9-L-PhytoP, (RS)-16-B-PhytoP, and (RS)-16-L-PhytoP. *J Org Chem*, 2015.

[19] Vazquez-Romero A.V., X.; Riera, A General Approach to Prostananes B1 by Intermolecular Pauson-Khand Reaction: Syntheses of Methyl Esters of Prostaglandin B1 and Phytoprostananes 16-B1-PhytoP and 9-L1-PhytoP. *European Journal of Organic Chemistry* 2013. 9: p. 1716-1725.

[20] Thoma I., et al., The isoprostanoïd pathway in plants. *Chem Phys Lipids*, 2004. 128(1-2): p. 135-48.

[21] Iqbal M., et al., Total synthesis and biological activity of 13,14-dehydro-12-oxo-phytodienoic acids (deoxy-J1-phytoprostananes). *ChemBiochem*, 2005. 6(2): p. 276-80.

[22] Loeffler C., et al., B1-phytoprostananes trigger plant defense and detoxification responses. *Plant Physiol*, 2005. 137(1): p. 328-40.

[23] Mueller S., et al., General detoxification and stress responses are mediated by oxidized lipids through TGA transcription factors in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 2008. 20(3): p. 768-85.

[24] Gilles S., et al., Pollen-derived E1-phytoprostananes signal via PPAR-gamma and NF-kappaB-dependent mechanisms. *J Immunol*, 2009. 182(11): p. 6653-8.

[25] Gutermuth J., et al., Immunomodulatory effects of aqueous birch pollen extracts and phytoprostananes on primary immune responses *in vivo*. *J Allergy Clin Immunol*, 2007. 120(2): p. 293-9.

[26] Mariani V., et al., Immunomodulatory mediators from pollen enhance the migratory capacity of dendritic cells and license them for Th2 attraction. *J Immunol*, 2007. 178(12): p. 7623-31.

[27] Traidl-Hoffmann C., et al., Pollen-associated phytoprostananes inhibit dendritic cell interleukin-12 production and augment T helper type 2 cell polarization. *J Exp Med*, 2005. 201(4): p. 627-36.

[28] Barden A., et al., The effects of oxidation products of arachidonic acid and n3 fatty acids on vascular and platelet function. *Free Radic Res*, 2011. 45(4): p. 469-76.

[29] Minghetti L., et al., Nonenzymatic oxygenated metabolites of alpha-linolenic acid B1- and L1-phytoprostananes protect immature neurons from oxidant injury and promote differentiation of oligodendrocyte progenitors through PPAR-gamma activation. *Free Radic Biol Med*, 2014. 73: p. 41-50.

au pH acide de l'estomac et arrivaient probablement intactes au niveau intestinal. Malgré leur estérification en position sn-2, les PhytoPs sont partiellement hydrolysées et libérées par la lipase pancréatique ce qui génère un mélange de PhytoPs libres et 2-phytoprostanoylglycerol<sup>[19]</sup>. Dans cette même étude, les auteurs ont cherché à étudier la biodisponibilité des F<sub>1</sub>-PhytoPs chez l'Homme après une prise unique. Leurs résultats montrent que les PhytoPs sont difficilement détectables sous forme libre au niveau plasmatique et sont probablement sous forme conjuguée même si ce complexe conjugué n'a pas été identifié<sup>[19]</sup>. Dans une deuxième étude, Barden et al. ont cherché à déterminer les concentrations plasmatiques et urinaires de F<sub>1</sub>-PhytoPs après une consommation chronique (4 semaines) d'huile d'olive ou de lin contenant respectivement 12.9 et 25.6 mg/L de F<sub>1</sub>-PhytoPs<sup>[10]</sup>. Les résultats montrent des concentrations plasmatiques de F<sub>1</sub>-PhytoPs plus élevées pour le groupe «huile de lin» (~5.9 nmol/L) que dans le groupe «huile d'olive» (~4.5 nmol/L). Néanmoins, l'étude montre également que les F<sub>1</sub>-PhytoPs retrouvées au niveau plasmatique étaient non seulement issues de l'absorption des F<sub>1</sub>-PhytoPs contenues dans les huiles mais aussi de la peroxydation *in vivo* de l'acide  $\alpha$ -linoléique apporté par les huiles. Ceci suggère que l'exposition de l'Homme aux PhytoPs dépend non seulement de son niveau de consommation de PhytoPs mais aussi d'acide  $\alpha$ -linoléique.

## PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES

La bioactivité des PhytoPs au sein des végétaux est bien documentée<sup>[20]</sup> tandis que peu de données sont disponibles sur les modèles animaux ou chez l'Homme. Les études réalisées sur divers modèles végétaux décrivent les PhytoPs comme des médiateurs primordiaux de la réponse aux stress. Elles induisent ainsi la synthèse de métabolites secondaires anti-microbiens (ex. phytoalexines) ou antioxydants (ex. scopolétine)<sup>[21, 22]</sup> et inhibent la croissance et la division cellulaire<sup>[23]</sup>. Ces effets passent par l'induction de l'expression de nombreux gènes liés aux processus de détoxification (ex. cytochromes P450, glutathion-S-transférases) et à la réponse au stress (ex. protéines de stress HSP70). Les mécanismes d'action moléculaire ne sont encore que partiellement décrits mais une étude transcriptomique réalisée sur le modèle *Arabidopsis* a montré que 60% de l'induction de l'expression génique par les PhytoPs est dépendante des facteurs de transcription de type TGA (qui régulent des gènes de "défense" impliqués dans la résistance des plantes, en réponse aux pathogènes biotrophiques.)<sup>[23]</sup>. Les PhytoPs sont aussi souvent associées à l'activation de la voie de la MAP kinase qui est une voie de défense classique et très active dans le règne végétal<sup>[21]</sup>. La structure chimique des PhytoPs semble avoir une grande influence sur leurs propriétés biologiques. Ainsi, les PhytoPs

sont souvent réparties en 2 groupes selon la présence ou non d'un cycle cyclopentenone (**Figure 1**). Celui-ci constitue un site électrophile et confère à la molécule une grande réactivité à l'égard des protéines. Le cycle cyclopentenone est présent dans les A<sub>1</sub>-, B<sub>1</sub>-, J<sub>1</sub>- et d-J<sub>1</sub>-PhytoPs tandis qu'il est absent des autres types de PhytoPs. De par la présence d'un cycle cyclopentenone, les A<sub>1</sub>-, B<sub>1</sub>-, J<sub>1</sub>- et d-J<sub>1</sub>-PhytoPs sont structurellement proches des prostaglandines et isoprostanes retrouvées dans le règne animal et qui exercent leurs activités biologiques en liant de façon covalente divers protéines régulatrices ou facteurs de transcription tels que NF $\kappa$ B. On peut imaginer que le même type d'interaction existe entre les PhytoPs et certaines protéines régulatrices végétales. Les D<sub>1</sub>-, E<sub>1</sub>- et F<sub>1</sub>-PhytoPs n'ont pas de cycle cyclopentenone mais sont néanmoins actives<sup>[24-27]</sup> suggérant des modes d'action indépendants des adduits sur les protéines régulatrices.

Chez l'Homme, l'intérêt accordé aux PhytoPs est relativement récent et a été initié par les travaux sur les allergies au pollen. Ainsi, plusieurs études coordonnées par les groupes de Traidl-Hoffmann et Mueller se sont intéressées aux PhytoPs du pollen de bouleau et à leurs propriétés immunorégulatrices<sup>[24-27]</sup>. Ces travaux ont montré que les E<sub>1</sub>-PhytoPs modulaient les fonctions des cellules dendritiques notamment en limitant la production d'IL-12 entraînant ainsi une réponse immunitaire favorable de type Th<sub>2</sub>. Ceci pourrait limiter les réactions allergiques induites par le pollen chez l'Homme. Les effets immunomodulateurs des E<sub>1</sub>-PhytoPs seraient dépendants de la voie PPAR $\gamma$  qui inhiberait la dégradation de la protéine I $\kappa$ B $\alpha$  conduisant ainsi à l'inhibition de la voie NF $\kappa$ B<sup>[24]</sup>. Une autre étude s'est intéressée aux PhytoPs portant un cycle cyclopentenone (A<sub>1</sub>, B<sub>1</sub> et d-J<sub>1</sub>-PhytoPs) et à leurs effets sur divers types cellulaires (RAW-264.7, HEK 293 et Jurkat T-cell)<sup>[19]</sup>. Les résultats montrent des effets anti-inflammatoires des A<sub>1</sub>- et d-J<sub>1</sub>-PhytoPs *via* l'inhibition de la voie NF $\kappa$ B et dans une gamme de concentrations allant de 10 à 50  $\mu$ M. Sur le modèle de leucémie (Jurkat T-cell), les A<sub>1</sub>- et d-J<sub>1</sub>-PhytoPs sont capables d'induire l'apoptose des cellules dans une gamme de concentrations allant de 10 à 40  $\mu$ M. Les B<sub>1</sub>-PhytoPs se sont avérées inefficaces quel que soit le modèle cellulaire utilisé. Les propriétés vasodilatatrices et anti-agrégantes des F<sub>1</sub>-PhytoPs ont été également étudiées sur modèles *ex-vivo* mais aucun effet significatif n'a pu être mis en évidence<sup>[28]</sup>. Finalement, une étude récente sur des modèles de cellules nerveuses immatures (neuroblastes et oligodendrocytes) a montré que la 16-B<sub>1</sub>-PhytoPs aurait des propriétés neuroprotectrices en protégeant les cellules nerveuses du stress oxydant et en activant la myélination<sup>[29]</sup>. Cet effet passerait encore une fois par un mécanisme impliquant le facteur de transcription PPAR $\gamma$ .

## NEUROLOGIE

Clouard C, Gerrits WJ, van Kerkhof I, Smink W, Bolhuis JE.

**Dietary Linoleic and  $\alpha$ -Linolenic Acids Affect Anxiety-Related Responses and Exploratory Activity in Growing Pigs.**

J Nutr. 2015 Feb;145(2):358-64.

Liu JJ, Green P, John Mann J, Rapoport SI, Sublette ME.  
**Pathways of polyunsaturated fatty acid utilization: Implications for brain function in neuropsychiatric health and disease.**

Brain Res. 2015 Feb 9;1597C:220-246.

Feart C, Samieri C, Barberger-Gateau P.  
**Mediterranean diet and cognitive health: an update of available knowledge.**

Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2015 Jan;18(1):51-62.

Hart PH1, Lucas RM2, Walsh JP3, Zosky GR4, Whitehouse AJ5, Zhu K3, Allen KL6, Kusel MM5, Anderson D5, Mountain JA5.  
**Vitamin D in fetal development: findings from a birth cohort study.**

Pediatrics. 2015 Jan;135(1):e167-73.

Annweiler C, Dursun E, Féron F, Gezen-Ak D, Kalueff AV, Littlejohns T, Llewellyn DJ, Millet P, Scott T, Tucker KL, Yilmazer S, Beauchet O.

**'Vitamin D and cognition in older adults': updated international recommendations.**

J Intern Med. 2015 Jan;277(1):45-57.

## OBÉSITÉ

Cheng L, Yu Y, Szabo A, Wu Y, Wang H, Camer D, Huang XF.

**Palmic acid induces central leptin resistance and impairs hepatic glucose and lipid metabolism in male mice.**

J Nutr Biochem. 2015 Feb 12. doi: 10.1016/j.jnutbio.2014.12.011. PMID: 25724108

Sour S, Belarbi M, Sari N, Benammar CH, Baghdad CH, Visioli F.

**Argan oil reduces, in rats, the high fat diet-induced metabolic effects of obesity.**

Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015 Jan 22. doi: 10.1016/j.numecd.2015.01.001. PMID: 25694362

Baril-Gravel L, Labonté ME, Couture P, Vohl MC, Charest A, Guay V, Jenkins DA, Connelly PW, West S, Kris-Etherton PM, Jones PJ, Fleming JA, Lamarche B.  
**Docosahexaenoic acid-enriched canola oil increases adiponectin concentrations: A randomized crossover controlled intervention trial.**

Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015 Jan;25(1):52-9.

Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB.

**Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis.**

Obes Rev. 2015 Feb 17. doi: 10.1111/obr.12239. PMID: 25688659

Molinar-Toribio E, Pérez-Jiménez J, Ramos-Romero S, Romeu M, Giral M, Taltavull N, Muñoz-Cortes M, Jáuregui O, Méndez L, Medina I, Torres JL.

**Effect of n-3 PUFA supplementation at different EPA:DHA ratios on the spontaneously hypertensive obese rat model of the metabolic syndrome.**

Br J Nutr. 2015 Feb 27:1-10.

## MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

Valls RM, Farràs M, Suárez M, Fernández-Castillejo S, Fitó M, Konstantinidou V, Fuentes F, López-Miranda J, Giral M, Covas MI, Motilva MJ, Solà R.

**Effects of functional olive oil enriched with its own phenolic compounds on endothelial function in hypertensive patients. A randomised controlled trial.**

Food Chem. 2015 Jan 15;167:30-5.

Von Schacky C.

**Omega-3 fatty Acids in cardiovascular disease - An uphill battle.**

Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2015 Jan;92:41-7.

Naruszewicz M, Czerwińska ME, Kiss AK.

**Oleacein. translation from Mediterranean diet to potential antiatherosclerotic drug.**

Curr Pharm Des. 2015;21(9):1205-12.

De Frutos F, Gea A, Hernandez-Estefania R, Rabago G.

**Prophylactic treatment with coenzyme Q10 in patients undergoing cardiac surgery: could an antioxidant reduce complications? A systematic review and meta-analysis.**

Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2015 Feb;20(2):254-9.

Andishmand A, Ansari Z, Soltani MH, Mirshamsi H, Raafat S.

**Vitamin D replacement therapy in patients with cardiac syndrome X.**

Perfusion. 2015 Jan;30(1):60-3.

## INFLAMMATION

Skulas-Ray AC.

**Omega-3 fatty acids and inflammation: A perspective on the challenges of evaluating efficacy in clinical research.**

Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2015 Feb 16. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2015.02.001.

Liu YH, Li XY, Chen CY, Zhang HM, Kang JX.

**Omega-3 Fatty Acid intervention suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation and weight loss in mice.**

Mar Drugs. 2015 Feb 13;13(2):1026-36.

Ellulu MS, Khaza'ai H, Abed Y, Rahmat A, Ismail P, Ranneh Y.

**Role of fish oil in human health and possible mechanism to reduce the inflammation.**

Inflammopharmacology. 2015 Feb 14. PMID: 25676565

Silva MC, Furlanetto TW.

**Does serum 25-hydroxyvitamin D decrease during acute-phase response? A systematic review.**

Nutr Res. 2015 Feb;35(2):91-96.

Carlson SJ, Nandivada P, Chang MI, Mitchell PD, O'Loughlin A, Cowan E, Gura KM, Nose V, Bistrrian BR, Puder M.

**The addition of medium-chain triglycerides to a purified fish oil-based diet alters inflammatory profiles in mice.**

Metabolism. 2015 Feb;64(2):274-82.

## CANCERS

Cottet V, Vaysse C, Scherrer ML, Ortega-Deballon P, Lakkis Z, Delhorme JB, Deguelle-Lardièrre S, Combe N, Bonithon-Kopp C.

**Fatty acid composition of adipose tissue and colorectal cancer: a case-control study.**

Am J Clin Nutr. 2015 Jan;101(1):192-201.

Ma YJ, Yu J, Xiao J, Cao BW.

**The consumption of omega-3 polyunsaturated fatty acids improves clinical outcomes and prognosis in pancreatic cancer patients: a systematic evaluation.**

Nutr Cancer. 2015;67(1):112-8.

Subedi K, Yu HM, Newell M, Weselake RJ, Meesapyodsuk D, Qiu X, Shah S, Field CJ.

**Stearidonic acid-enriched flax oil reduces the growth of human breast cancer in vitro and in vivo.**

Breast Cancer Res Treat. 2015 Jan;149(1):17-29.

Wesa KM, Segal NH, Cronin AM, Sjöberg DD, Jacobs GN, Coleton MI, Fleisher M, Dnistrian AM, Saltz LB, Cassileth BR.

**Serum 25-Hydroxy Vitamin D and Survival in Advanced Colorectal Cancer: A Retrospective Analysis.**

Nutr Cancer. 2015 Feb 3:1-7.

Contact : Claudie Gestin – Tél : 33 (0)5 56 36 00 44

Organisation nationale interprofessionnelle des graines et fruits oléagineux  
11 rue de Monceau – CS 60003 – 75378 PARIS cedex 08 – FRANCE

Institut des Corps Gras

11 rue G. Monge – Parc Industriel Bersol 2 – 33600 PESSAC – FRANCE

## Séminaire de Printemps 2015 de la SFEL : Nouvelles Huiles, Nouvelles Applications

22 avril 2015

Organisateur : SFEL  
Lieu : Paris  
Site : <http://www.sfel.asso.fr/>

## 106<sup>th</sup> AOCs Annual meeting 2015

3-6 mai 2015

Organisateur : AOCs (American Oil Chemists' Society)  
Lieu : Orlando, US  
Site : <http://annualmeeting.aocs.org/>

## Food, Nutrition, Health Symposium

12-13 mai 2015

Organisateur : Université de Kiel  
Lieu : Kiel, Allemagne  
Site : <http://www.foodtech.uni-kiel.de/>

## 12<sup>th</sup> Lipidomics impact on Cancer, Metabolomic and Inflammatory Diseases (Lipid Maps)

12-13 mai 2015

Organisateur : Lipid Maps  
Lieu : La Jolla, USA  
Site : <http://www.lipidmaps.org/>

## ACN 2015 : Nutrition and Food for Longevity for the well being of all

14-18 mai 2015

Organisateur : Japan Society of Nutrition and Food Science  
Lieu : Yokohama, Japon  
Site : <http://acn2015.org/>

## 12<sup>th</sup> Yeast Lipid Conference

20-22 mai 2015

Organisateur : Université de Ghent  
Lieu : Ghent, Belgique  
Site : <http://yeastlipidconference.be/>

## Société Française de Chirurgie de l'Obésité et des Maladies Métaboliques

28-30 mai 2015

Organisateur : SOFFCO  
Lieu : Lyon, France  
Site : <https://www.etouches.com/ehome/96830>

## EGOA 2015 : Healthy diet, healthy environment within a fruitful economy : the role of fruit and vegetable

3-5 juin 2015

Organisateur : Aprifel  
Lieu : Milan, Italie  
Site : <http://egeaconference.com/>

## Nordic Lipidforum 2015

3-6 juin 2015

Organisateur : Lipid Research and Technology  
Lieu : Reykjavik, Islande  
Site : <http://lipidforum.info/>

## Microbiote Intestinal : pré et probiotique

11-12 juin 2015

Organisateur : Institut Pasteur  
Lieu : Lille, France  
Site : <http://www.pasteur-lille.fr/fr/nutrition/>

## 53<sup>èmes</sup> Journées d'Etude de L'Association Française des Diététiciens

11-13 juin 2015

Organisateur : AFDN  
Lieu : Tours, France  
Site : <http://je.afdn.org/>

## 4<sup>th</sup> International Conference on Nutrition and Food Sciences

25-26 juin 2015

Organisateur : CBEEs  
Lieu : Bangkok, Thaïlande  
Site : <http://www.icnfs.org/sub.htm>

## Congrès NSFA 2015

25-27 juin 2015

Organisateur : Nouvelle Société d'Athérosclérose  
Lieu : Biarritz, France  
Site : <http://www.afdn.org/agenda>

## 7<sup>th</sup> European Symposium on Plant Lipids

5-8 juillet 2015

Organisateur : Euro Fed Lipid  
Lieu : Harpenden, Grande-Bretagne  
Site : <http://www.eurofedlipid.org/meetings/harpenden2015/>

## Bioactive Lipids in Cancer Inflammation Foundation and Related Diseases

12-15 juillet 2015

Organisateur : Eicosanoid Research Foundation  
Lieu : Budapest, Hongrie  
Site : <http://www.bioactivelipids.org/>

## ICNFS 2015 : XIII international Conference on Nutrition and Food Sciences

29-30 juillet 2015

Organisateur : WASET  
Lieu : Zurich, Suisse  
Site : <https://www.waset.org/conference/2015/07/zurich/ICNFS>

## 37<sup>th</sup> ESPEN Congress : Healthy life through Nutrition

5-8 septembre 2015

Organisateur : ESPEN  
Lieu : Lisbonne, Portugal  
Site : <http://www.espen.org/lisbon>

## NuGO 2015 : mechanisms of long health

7-9 septembre 2015

Organisateur : Université de de Barcelone  
Lieu : Barcelone, Espagne  
Site : <http://www.nugo.org/everyone/41906/5/0/30>

## CRNH : Université d'été de Nutrition

16-18 septembre 2015

Organisateur : Centre de Recherche en Nutrition Humaine d'Auvergne  
Lieu : Clermont-Ferrand, France  
Site : <http://www1.clermont.inra.fr/crn/h>

## 56<sup>th</sup> International Conference on the Bioscience of Lipids ( ICBL)

22-26 septembre 2015

Organisateur : Ciquibic  
Lieu : Puerto Iguazu, Argentine  
Site : <http://icbl2015.fcq.unc.edu.ar/>

## Euro Fed Lipid 2015: New challenges in Technology, Quality, Control and health

27-30 septembre 2015

Organisateur : EFL  
Lieu : Florence, Italie  
Site : <http://www.eurofedlipid.org/>

## Cardiolipin as key lipid of mitochondria in health and disease

30 septembre-1<sup>er</sup> octobre 2015

Organisateur : Université de Bari  
Lieu : Florence, Italie  
Site : [http://www.eurofedlipid.org/meetings/florence\\_cardio\\_2015/](http://www.eurofedlipid.org/meetings/florence_cardio_2015/)

# lipid'nutri+