HAL
open science

Rôle du CD36 de l'épithélium intestinal dans la mise en place de l'obésité et de l'endotoxémie induites par la surconsommation de lipides

Sarah Moreira Milheiro

To cite this version:

Sarah Moreira Milheiro. Rôle du CD36 de l'épithélium intestinal dans la mise en place de l'obésité et de l'endotoxémie induites par la surconsommation de lipides. Sciences agricoles. Université Bourgogne Franche-Comté, 2021. Français. NNT : 2021UBFCI003 . tel-03860126

HAL Id: tel-03860126

https://theses.hal.science/tel-03860126v1

Submitted on 18 Nov 2022

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.

Thèse de Doctorat
de l'Université de Bourgogne Franche-Comté

Ecole Doctorale n°554
Environnements-Santé

Rôle du CD36 de l'épithélium intestinal dans l'apparition de l'obésité et de l'endotoxémie induites par une surconsommation de lipides

---

Doctorat de Physiologie de la Nutrition

Soutenue publiquement à Dijon (France) le 23/02/2021 par

Sarah Moreira Milheiro

Equipe NUTox ; UMR 1231 Lipides – Nutrition – Cancer
INSERM/Université de Bourgogne/Agrosup Dijon

Composition du Jury :

M. Alexandre BENANI Directeur de recherche, CSGA/Université de Bourgogne	**Président du Jury**
Mme Maude LE GALL Directrice de recherche, INSERM U1149	**Rapportrice**
M. Vincent RIOUX Professeur, Agrocampus Ouest, INRAE, INSERM U1241	**Rapporteur**
M. Ez-Zoubir AMRI Directeur de recherche, CNRS	**Examinateur**
Mme Isabelle NIOT Professeure, Université de Bourgogne/Agrosup Dijon	**Directrice de thèse**

« Rien dans la vie n'est à craindre. Tout est à comprendre »

Marie Curie

« Le destin de l'humanité est de devenir plus sage. On devient plus sage quand on est plus connaissant, et on est plus connaissant quand on explore »

Jean-François Clervoy

REMERCIEMENTS

Mes très sincères remerciements vont à toutes les personnes qui auront encadré, corrigé, relu, aidé ou encouragé ce travail.

Aux membres du Jury

Aux rapporteurs, Dr. Maude Le Gall et Pr. Vincent Rioux,
Merci pour votre intérêt, pour le temps que vous avez consacré à ce manuscrit et pour vos retours très bienveillants en préparation de la soutenance. Je suis très honorée d'avoir pu confronter ce manuscrit à votre expertise.

Au président du Jury Dr. Alexandre Benani et à l'examinateur Dr. Zoubir Amri,
Merci pour votre implication, pour vos questions et pour votre amabilité avant et pendant la soutenance.

Merci à tous les quatre pour votre adaptation à cette soutenance en distanciel, entrecoupée d'apparitions diverses. Nous n'avons malheureusement pas pu profiter des moments d'échange informels après la soutenance, mais je vous remercie pour vos encouragements.

Au Pr. Isabelle Niot : Isabelle, je te remercie d'abord très sincèrement d'avoir imaginé et construit ce sujet de thèse et de m'avoir préparée et encouragée pour les concours. Grâce à toi et à ce projet, j'ai réalisé une ambition de longue date. Merci aussi pour ta profonde gentillesse. Tu m'as appris à prendre le temps de la recherche et à ne pas me précipiter, ce qui n'était pas une mince affaire ! Au travers de ta (fâcheuse ?) manie à être par tous les fronts, tu m'as aussi donné à voir ce qu'est la réalité du métier d'enseignante chercheuse aujourd'hui - avec ses joies et ses difficultés. Malgré la période difficile, les contraintes d'organisation, de gestion, de moyens, de temps (et de souris capricieuses), je t'ai toujours sentie suffisamment impliquée dans ce travail de recherche pour m'y investir totalement.

On s'est souvent dit que ça ne pourrait pas être pire… et puis finalement, un premier puis un deuxième confinement nous ont encore mises à l'épreuve. Je suis ravie qu'ensemble, nous ayons dépassé ces difficultés pour organiser la soutenance dans les délais que je m'étais fixés. Merci d'avoir accepté ma détermination et mon indépendance, puis mon envie de partir vers d'autres horizons.

Aux membres de mon Comité de Suivi Scientifique de Thèse annuel

Dr. Véronique Carrière et Dr. Alexandre Benani (encore !),
Merci pour vos conseils et encouragements ainsi que pour votre sympathie et votre accessibilité. Alexandre, merci tout particulièrement pour ta bonne humeur.

A mes collègues, collaborateurs et professeurs

Au Pr. Hélène Poirier : merci d'abord pour ton investissement dans ma préparation au concours. Merci aussi pour ta disponibilité pour les manips, notamment de DLS (parfois un peu tardives !) Je te remercie également pour tes questions inspirantes notamment dans les débuts, ainsi que pour ta réactivité et tes conseils précis dans la relecture du manuscrit.

Au Dr. Elisa Vidal, collègue, amie et mentor à ses heures perdues : un IMMENSE merci ! Sans tes conseils scientifiques et personnels, tes encouragements et ton enthousiasme, qu'en serait-il de tout ça ? Merci tout particulièrement pour tes conseils d'organisation dans les derniers mois. C'était une vraie chance de pouvoir profiter de ton expérience, de ta pugnacité (!) et de ton recul pour mener à bien ce projet. L'aboutissement de ce travail n'aurait pas été ce qu'il est sans ton coaching, j'en suis convaincue. Merci beaucoup aussi pour ton écoute sans faille et ta patience (quand je râle, si rarement). J'ai hâte de célébrer ce grand moment avec toi comme il se doit. Merci aussi pour l'aventure *Pint of Science*. Ton accent de soleil me manque.

A Laureline Tabard : un grand merci pour ton aide précieuse et ton investissement. Le moins qu'on puisse dire, c'est que tu es une collègue très positive et enthousiaste. C'était un vrai plaisir d'encadrer une première expérience professionnelle si réussie (mais trop courte !), j'espère que tu en gardes le même souvenir. Merci pour ton sourire et pour les séances de grimpe !

Au Dr. ~~Jean-François~~ Jeff Merlin : évidemment merci pour ton expertise technique et tes conseils, pour les week-ends de folie que tu as passé devant les CLAMS, et pour les traductions d'APAFIS qui font quand même partie des obligations pas très fun ! Mais je tiens aussi et surtout à te remercier pour ta sincère bienveillance, ta générosité et ta grande humilité. Mine de rien, toutes nos discussions informelles ont fait mon intégration dans l'équipe, ma connaissance de l'historique du labo (et aussi un peu ma connaissance des climats de bourgogne, entre autres). Je te remercie également pour ta disponibilité dans la prise en charge de tous les soucis techniques que personne ne veut/peut/sait gérer. « Demande à Jeff » ; bref, heureusement que tu étais là !

A Guillaume et Christophe : merci pour votre aide, vos conseils et votre soutien technique indispensable ! Merci pour tout le soin quotidien que vous avez apporté à ces souris capricieuses (et à leur libido pas toujours au rendez-vous ...). Merci pour votre patience et votre adaptabilité vis-à-vis de cette « satanée poudre » et de ces « grilles qui puent ».

A Virginie Barbet : un grand merci pour ta contribution technique. Une partie de ce travail n'aurait pas pu être réalisé sans toi, à commencer par ces fameuses séances de génotypage ! Mais je n'oublie pas non plus les IF, les fèces, les Western, ... J'espère que ton passage à Dijon restera un bon souvenir.

Au Dr. Axelle Brulport : merci pour tes conseils, ta méthode, ta détermination et ta rigueur qui m'ont inspirée pendant toute ma thèse. Merci également pour tes conseils sportifs et toutes les bonnes fondues qui allaient avec ! (Faut-il préciser qu'on doit un peu de notre amitié à la SNCF... ?). Il y aura toujours une place sur notre canap' pour toi !

A Aurélie Dastugue : merci pour toutes les manips « comportement », pour ta droiture, et pour l'initiation au crossfit dont mes muscles se souviennent encore.

A Marie-Claude : merci pour ton très bon (et indispensable) accueil, ta gentillesse et ta bonne humeur, qui m'ont manqué dès ton départ. Merci aussi pour ton soutien jusqu'au jour-J qui m'a fait très chaud au cœur.

Au Dr. Anabelle Tavernier : merci pour les séances de Kahoot qui ont mis du piment dans ma phase de rédaction ! Notre collaboration a été courte mais très sympa.

A Adis, Amira, Annette, Aziz, Isabelle, Jocelyn, Khaoula, Laurence, Lorène, Ludovic, Marie-Christine : pour vos contributions scientifiques et humaines, vos conseils, votre accueil, votre sourire, votre bonne humeur, ... De près ou de loin, merci d'avoir aussi participé à cette aventure.

A Jean-Paul Pais de Barros et à la plateforme LAP pour les analyses de lipides et d'endotoxémie plasmatique. Merci d'avoir répondu à mes demandes et questions avec beaucoup de pédagogie, de gentillesse et de réactivité.

Aux Dr. Thomas Gautier et Dr. Jacques Grober ainsi qu'au futur-Dr Gaëtan Pallot pour les tests de LPS marqué et pour toutes les lectures de dernière minute sur ce fameux Wallac ! J'espère vraiment que cette collaboration se poursuivra.

Au Dr. André Bouchot, Audrey Geissler et Amandine Chlémaire de la plateforme CellImap pour toutes les coupes histologiques, l'IHC, le marquage ORO et les analyses. Merci pour votre réactivité et vos conseils.

Au Dr Céline Ribière, à Anne Deflisque et à l'équipe scientifique de l'entreprise Vaiomer, pour les analyses de métagénomique microbienne. Céline, merci pour votre investissement et vos conseils très bienveillants.

A l'équipe de choc de la MCS : à commencer par ma chère Dr. Coralie Biguzzi, qui m'a mis le pied à l'étrier avec beaucoup de pédagogie et d'enthousiasme, mais aussi Dr. Lionel Maillot, Dr. Elise Cellier-Holzem, Robin Drieu et Sophie Fallot. Merci d'avoir ajouté « jeune chercheur » à mon vocabulaire. Je ne pense pas être très originale en disant que les moments passés avec vous m'aidaient à ne pas perdre la confiance et l'enthousiasme des débuts. Qu'est-ce qu'une thèse sans un passage par l'Expé ?! Grâce à vous j'ai développé mon penchant pour la communication scientifique à tous et à tous âges, et surtout, j'ai été formée à parler du magnifique métier de chercheur. Un grand merci aussi pour la série de post-it sur les cacas de souris que je garde précieusement. Elise, merci pour la séance de psy d'une heure pour une vidéo de 2 min : grand moment de sincérité et d'amitié ! Et enfin un immense merci pour cet excellent souvenir photo très touchant et plein de joie ! Merci aussi à Baptiste Cottard et Marie-Laure Baudement pour leur accueil. C'était un plaisir d'avoir été votre collègue pendant une partie de ma thèse. Malheureusement cette dernière année a été pauvre en événements, mais j'espère bien continuer à participer à cet extraordinaire réseau des *Expérimentarium* pendant encore un moment.

Aux Dr. Maude Soty-Roca, Gilles Mithieux, Amandine Gautier-Stein, Dr Wei-Hang Chua et au Pr. Kevin Pedley : merci de m'avoir mis le pied à l'étrier au cours de mes stages, de m'avoir fait entrer dans le monde de la recherche et de m'avoir encouragée à poursuivre. Gilles merci pour votre amitié, votre disponibilité et vos conseils sur le métier, même après avoir quitté l'équipe.

A tous les profs' qui m'ont donné le goût d'apprendre et l'envie de faire des études de bio, d'histoire, de philo ou d'anglais. Il a fallu choisir, mais vous avez été nombreux à m'avoir marquée et inspirée.

Et enfin, j'ai une pensée pour tout le personnel administratif qui m'a si souvent sauvé la mise en dernière minute : Alexandrine Fraichard, Lucile Fuselier, Doris Jeanniard, Christelle Caillot. Merci pour le temps passé sur toutes les commandes, inscriptions, réinscriptions, dérogations, et autres démarches administratives, particulièrement lourdes et stressantes pendant l'ère COVID.

Aux Autres avec un grand A :

A la team ATDM : merci pour tous les bons moments de formation, de brainstorming, de débats, de rencontres et de jeux. C'était une très belle expérience humaine à bien des égards, qui aura vraiment marqué mon passage à Dijon.

A Alessia, Fabrice, Guillaume, Pierre, Lucile : merci pour votre amitié, votre soutien, les soirées concerts, les restaus, les pique-niques, les randos, l'escalade, …

Au Dr. Delphine Moreau : merci pour tes conseils avisés, ta pédagogie et ton soutien. Tu as pleinement assuré le rôle de référente, un peu à ton insu. Merci pour toutes ces discussions qui ont légitimé pas mal de mes questionnements et m'ont aidée à prendre des décisions.

A tous les Grigri ! Merci de m'avoir permis de rédiger une partie de ce pavé dans les meilleures conditions possibles. Merci pour votre accueil chaleureux, votre grande générosité, les « bons p'tits repas », la vue sur le « beautiful garden », votre passion pour les jeux et le théâtre, et vos très belles attentions. Vous m'avez offert une place que je suis ravie d'avoir saisie. Hector, je t'inclus dans le lot : merci d'avoir mis en musique mon confinement #1 et donc ma phase de rédaction #1. J'ai eu tes compos dans la tête un moment, et j'ai hâte d'entendre la suite. Merci à tous les artistes qui m'accompagnent en musique, en textes ou en images : votre imaginaire, votre créativité et votre détermination sont incontestablement inspirantes. Qui oserait dire que la culture n'est pas de première nécessité ?

A la team d'amour NCNS : merci pour vos messages/gifs/*vocals* intempestifs qui n'ont parfois aucun sens mais qui me font vraiment du bien. Merci pour le recul que vous m'apportez sur bien des situations. Vous êtes mes anges gardiens depuis presque 10 ans déjà. Et vous avez ouvert la série des PhD (jamais 3 sans 4 !). Merci pour les débats engagés qui nous font grandir, pour votre fidélité, votre réconfort, vos larmes, votre soutien, vos surprises et votre amour ! Et un gigantesque merci pour toutes les surprises du mardi soir ! Marraine, veux-tu être ma filleule ?

A mes vieux potes : Seb, Simon, Lise. Neuf ans plus tard on est toujours là, à fêter des réussites scolaires.

Aux 165 (c'est vous !!!). Merci pour votre inventivité, votre intelligence, votre amour, et votre soutien. Je suis vraiment très reconnaissante d'avoir croisé votre route et d'avoir réussi à vous garder assez près de moi. Merci pour votre assiduité à nos crémaillères et pour vos performances au dancing. Pardon de ne pas avoir su faire un discours digne de tout ça. Quelques mentions spéciales : A ma Guilette : Merci de t'être levée si tard dans ta jeunesse pour qu'on vive nos jean-pierre-foucades à nous dans cette si belle cuisine du 1er. Merci de trouver que l'Australie n'est pas assez stylée pour passer Noël. Merci de m'avoir co-organisé une soirée de thèse pleine de cadeaux et de surprises (je continue à croire que Nostalgie, c'était toi). Merci de connaitre tous mes secrets avant que je te les raconte. Hâte que tu finisses aussi qu'on en rigole vraiment. T'es ma lionne & ma musaraigne. (Mettre ici tout le champ lexical de l'amour véritable). | A la team *Grand-Est*, la plus fidèle. Merci d'être venus si souvent sans prévenir, merci pour nos débats sans fin (#fourchette) et merci pour cette belle œuvre d'art. Barthy, merci pour ta générosité et ton humanisme admirable. Stoup, merci pour tous les objets cachés/cassés, l'initiation à la grimpe et tout le reste. |A Matiou Franc, merci pour ta présence dans le trio-short-list et pour ton amitié fidèle et généreuse. Merci aussi pour ton intarissable sens de la démesure et bien sûr pour ta sensibilité cachée, de jour comme de nuit. |A Mimi, merci pour ton humour toujours au top, ta générosité, ta présence dans tous les moments, tes photos de chat qui me gonflent et tes gentils

compliments (je ne peux pas dire ici que c'est toi le meilleur mais bon, tu vois bien l'idée). |A François et Moralo (soit-disant) ex-aequo meilleurs danseurs de rock. Merci pour vos mots d'amour et merci d'avance pour vos futures pâtisseries gratos. |A Seb, merci pour ta présence, ton intelligence émotionnelle et tes cours d'anatomie florale. |A Hdbg, merci pour tes messages d'encouragements et de réconfort, discrets mais qui ont fait le taf pendant la fin difficile. |A Juju-Champi pour ton combo mardi-samedi. |A Jerem, parce que voir ta connexion du Congo c'était la meilleure surprise possible. Vivement que tu nous dises que tu ne repars plus. |A Marie-B, merci pour ta douceur, ta disponibilité et ton SAV-S (tu restes une intrue dans ce paragraphe). |A Tritou, merci pour tes conseils et tes petites phrases coups-de-pouce. |A Estello, merci pour ta lettre et ton hyper-sensibilité. |Et à tous les autres : Agathe, Audrey, Auréo, Bast, Blanki, Elisette, Gagou, Guigui & Guigui, Gwen, Herby, Jérôme, Juju, July, Loggy, Loup et Stani. Merci pour vos connections le jour-J, pour vos mots, pour vos cadeaux, pour votre présence.

A ma grand-mère, qui m'a donné la première ma passion pour le gras ! Je ne te remercierai jamais assez de m'avoir transmis ta culture de la bonne bouffe et des moments de partage qui vont avec. Tes histoires, ton humanisme, tes chansons et nos séances de cuisine me manquent tant.

A mon grand-père, à qui je dois sans doute toute la rigueur et le sérieux indispensables à ma carrière scientifique. Merci à tous les deux de m'avoir transmis une si belle culture. Vous êtes partis trop tôt pour voir à quel point votre éducation a forgé ma vie d'adulte.

A ma mère. En plus de tout ce que je ne vais pas écrire, tu es la personne non scientifique qui m'aura le plus transmis l'amour de la science (la vulgarisation était donc déjà à l'œuvre). Merci de m'avoir acheté des livres pour 10 ans quand j'en avais 5 et d'avoir éveillé ma curiosité au-delà des possibles. C'est à toi que je dois mon esprit critique, mon sens des responsabilités, mon intuition et ma détermination si utiles pour mener à bien un tel projet. Merci de partager ton expérience avec moi et de me faire toujours confiance malgré la peur viscérale qui t'habite. Merci pour tes conseils toujours bienveillants et ton amour, ta force de caractère, ton intégrité, ton engagement et ta sensibilité qui suscitent tant d'admiration. Merci de m'avoir toujours laissé le temps et l'espace de devenir moi-même.

Et enfin, à Arthur. Arthur, après toutes ces années tu restes « la plus belle chose qui me soit jamais arrivée ». Non pas comme un sauveur, mais comme un partenaire que je souhaite avoir toujours à mes côtés. Merci de m'avoir suivie et soutenue dans cette aventure et toutes les autres. Merci pour les guirlandes de lactos qui illuminaient notre appart et pour les collections de flacons, ça parait déjà si loin. Merci pour tes conseils, ta curiosité, ton indulgence et ton maboulesque qui me faisaient oublier mes déboires de thèse. Merci aussi pour ta curiosité, ton courage, tes engagements et ta détermination à changer un peu le monde, que j'admire tant. Merci d'être si patient, doux, drôle, amoureux et tolérant malgré ma franchise, mes questions, mon indépendance et tout le reste. Merci de ne jamais être fatigué quand il s'agit de moi. Merci de rendre tout plus beau et plus facile.

P.S : à tous ceux qui payent des impôts : continuez, la recherche publique et fondamentale en a besoin.

RESUME / ABSTRACT

De nombreux marqueurs de l'obésité comme la dysbiose, la perméabilité intestinale et l'inflammation intestinale mettent en lumière un rôle clé de l'intestin dans cette pathologie, au-delà de sa fonction d'absorption. CD36 est un récepteur *scavenger* ubiquitaire qui a une forte affinité pour les acides gras à longue chaine. Dans l'intestin, CD36 est très exprimé dans les entérocytes, les cellules endothéliales et les cellules immunitaires. Chez l'homme comme chez l'animal, la déficience en CD36 est associée à un défaut de synthèse de chylomicrons (CM). Afin d'évaluer le rôle du CD36 des cellules épithéliales intestinales (IEC) dans l'obésité, nous avons comparé des souris mâles et femelles délétées en CD36 dans les IEC (ENT-KO) avec des souris contrôles (ENT-FL), en régime standard ou enrichi en lipides. Nous montrons ici que les ENT-KO sont plus susceptibles à l'obésité induite par le régime. Les ENT-KO présentent également un défaut de synthèse des CM, une endotoxémie, une perméabilité intestinale ainsi qu'une modification de la composition microbienne au cours de l'absorption de lipides. Ce travail démontre que le CD36 des IEC joue un rôle fondamental dans l'étiologie de l'obésité.

Intestinal dysbiosis, increased permeability and inflammation are the hallmarks in obese patients, highlighting the role of small intestine beyond providing with calories. CD36 is a ubiquitous scavenger receptor that exhibits high binding affinity for long-chain fatty acids and is highly expressed in enterocytes, endothelial and immune cells. Interestingly, $CD36^{-}/^{-}$ mice and humans with CD36 polymorphisms have an impaired synthesis of triglyceride-rich lipoprotein (TRL). To evaluate the role of CD36 expressed by intestinal-epithelial cells (IEC) in obesity, we conducted experiments on male and female mice deleted in CD36 in IEC (ENT-KO) and control mice (ENT-FL), under standard and high-fat diet conditions. We showed that ENT-KO mice are more sensitive to diet-induced obesity. This phenomenon was associated with impaired synthesis of TRL, enhanced endotoxemia, intestinal permeability, and alterations in gut microbiota throughout lipid absorption. The present study highlights that CD36 of IEC is a key player in obesity.

COMMUNICATIONS

- **COMMUNICATIONS VULGARISEES**

« L'obésité, un problème d'intestin ». Nombreux ateliers scolaires et grand-public, en direct ou en ligne, puis salariée dans le cadre d'une activité de vulgarisation et culture scientifique complémentaire à la thèse ; Mission Culture Scientifique de l'Université de Bourgogne et Réseau *L'Expérimentarium*, 2018-2020

- **COMMUNICATIONS AFFICHEES**

Le CD36 entérocytaire est nécessaire à l'adaptation des capacités d'absorption des lipides et contrôle l'endotoxémie associée ; Journées Francophones de Nutrition, Rennes, 2019

- **COMMUNICATIONS ORALES**

Rôle du CD36 entérocytaire dans l'absorption des lipides alimentaires ; Journées Francophones de Nutrition, Nice, 2018 - Bourse de voyage de la Société Française de Nutrition

Rôle du CD36 entérocytaire dans l'adaptation intestinale à un régime riche en lipides ; Journées des Jeunes Chercheurs, Dijon, 2018

- **PUBLICATION – *EN COURS DE SOUMISSION***

Intestinal epithelial CD36 protects from obesity and endotoxemia associated with lipid absorption ; Sarah Moreira Milheiro[1], Laureline Tabard[1], Virginie Barbet[1], Jean-François Merlin[1], Aurélie Dastugue[1], Guillaume Maquart[1], Gaëtan Pallot[2], Thomas Gautier[2], Jacques Grober[2], Aziz Hichami[1], Naim Khan[1], Nada Abumrad[3] and Isabelle Niot[1,a].

a. Lead contact and corresponding author
1. U1231 INSERM/Université de Bourgogne-Franche-Comté/AgroSupDijon, NUTox team, 1, Esplanade Erasme, F-21000, Dijon, France.
2. U1231 INSERM/Université de Bourgogne-Franche-Comté/AgroSupDijon, Lipness team, 7 boulevard Jeanne d'Arc, 21000, Dijon, France
3. Department of Medicine and Cell Biology and Physiology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA.

TABLE DES MATIERES

RESUME / ABSTRACT 1
COMMUNICATIONS 2
- **Communications vulgarisées** 2
- **Communications affichées** 2
- **Communications orales** 2
- **Publication – *en cours de soumission*** 2

TABLE DES MATIERES 3
TABLE DES ILLUSTRATIONS 8
FIGURES 8
TABLEAUX 11
ANNEXES 12
TABLE DES ABBREVIATIONS 13
INTRODUCTION 18
CHAPITRE 1 19
L'OBESITE : SURCONSOMMATION OU MALADIE ? 19
A. Définitions et prévalence de l'obésité 20
a. L'obésité, une question d'IMC 20
b. Le syndrome métabolique : l'IMC ne suffit pas 21
c. Une prévalence en hausse dans le monde… 23
d. …et en France 25
B. L'étiologie complexe de l'obésité 27
a. Expansion et inflammation du tissu adipeux 28
b. Augmentation du risque de maladies cardio-vasculaires 34
c. Dépôts adipeux ectopiques et complications 35
d. Altération des fonctions intestinales 36
e. Troubles du comportement alimentaire 40
C. Déterminants et causes probables de l'obésité 43

a. Facteurs génétiques et épigénétiques 44
b. Manque d'activité physique 46
c. Surconsommation de macronutriments riches en énergie 47
D. Prévenir et guérir l'obésité 53
a. La prévention par les politiques publiques 53
b. Un traitement médicamenteux peu recommandé 56
c. Une restriction calorique peu efficace 56
d. Les chirurgies intestinales 58
CHAPITRE 2 61
L'INTESTIN : ANATOMIE ET FONCTIONS 61
A. Un organe avec une organisation complexe 62
a. Une organisation selon un axe antéro-postérieur 62
b. Une organisation selon un axe crypto-villositaire 65
B. Une fonction d'absorption sélective et complexe 70
C. Une fonction endocrine primordiale 71
D. Une barrière étanche et sélective 73
E. Une collaboration étroite avec le microbiote intestinal 75
CHAPITRE 3 78
LES LIPIDES ALIMENTAIRES ET LEUR DEVENIR 78
A. Des molécules diversifiées 79
B. Un rôle clé dans les fonctions fondamentales 80
a. Energie 80
b. Structure 81
c. Signalisation et médiation de l'inflammation 82
d. Expression génétique et modifications post-traductionnelles 83
C. La consommation de lipides en France 85
D. La détection orale des lipides 89
a. Rappels sur la détection du goût 89
b. Le goût du gras 91

E. La digestion des triglycérides 93

F. L'entrée dans l'entérocyte et le trafic intra-cellulaire 95

a. Un passage au travers de la membrane plasmique 95

b. Un transport cytosolique jusqu'au réticulum endoplasmique 100

c. Une re-estérification en triglycérides 101

G. La sécrétion des lipides sous forme de chylomicrons 103

a. L'assemblage des pré-chylomicrons 103

b. Le transport des pré-chylomicrons jusqu'au Golgi 107

c. La maturation puis la sécrétion des chylomicrons matures 108

H. Le métabolisme post-intestinal des chylomicrons 113

a. L'épuration des chylomicrons et l'utilisation des lipides par les tissus cibles 113

b. La régulation de l'épuration des chylomicrons 118

c. La dégradation finale des résidus des chylomicrons dans le foie 121

d. Le cas des autres molécules transportées par les chylomicrons 123

CHAPITRE 4 130

LE RECEPTEUR MULTIFONCTIONNEL CD36 130

A. Structure et localisation 131

a. Un gène en lien avec l'obésité 131

b. Une protéine transmembranaire 132

c. Une protéine couplée aux SRC-kinases 135

d. Une ubiquitination fonctionnelle 135

B. Des fonctions diverses selon les tissus 136

a. Captage et métabolisation des AG 136

b. Réponse inflammatoire dans les macrophages 137

c. Détection des lipides dans la langue et l'hypothalamus 139

C. Un rôle dans les fonctions fondamentales intestinales 139

a. Rôle dans la fonction endocrine 140

b. Rôle dans la synthèse et la sécrétion de chylomicrons 141

c. Rôle dans le maintien de la barrière intestinale 142
d. Interactions avec le microbiote intestinal 143
PROBLEMATIQUE 144
OBJECTIFS DE LA THESE 144
RESULTATS – PARTIE 1 147
QUEL EST LE ROLE DU CD36 DES IEC DANS LA PRISE EN CHARGE DES LIPIDES ALIMENTAIRES ET DANS L'INSTALLATION DE L'OBESITE INDUITE PAR LES LIPIDES ? 147
A. Données préliminaires 148
a. Matériel et méthodes 148
b. Résultats 149
B. Publication scientifique 151
a. Authors and affiliations 152
b. Summary 152
c. Introduction 153
d. Results 155
e. Discussion 172
f. Acknowledgments 176
g. Authors contribution 177
h. Material & Methods 177
C. Données complémentaires à l'article 188
a. Les ENT-KO en HL présentent une rétention de lipides dans la muqueuse jéjunale 188
b. Les ENT-KO en HL présentent un défaut d'expression de ZO-1 189
RESULTATS – PARTIE 2 191
QUEL EST LE ROLE DU CD36 DES IEC DANS LES ADAPTATIONS INTESTINALES APRES UN REGIME HYPERLIPIDIQUE ? 191
A. Les femelles ENT-KO sont plus susceptibles à l'augmentation de masse grasse induite par les lipides dès 3 semaines 192

B. Les ENT-KO ont un défaut qualitatif d'adaptation au régime 194

C. Les ENT-KO sont sensibles à l'endotoxémie induite par un régime hyperlipidique 198

D. Conclusion 200

DISCUSSION GENERALE 202

A. L'optimisation de la synthèse des CM par le CD36 203

a. Par l'activation de la MTP 203

b. Sans modifier l'absorption nette totale des lipides alimentaires 205

B. Les conséquences physiologiques du défaut d'absorption 207

a. Sur la perméabilité intestinale 207

b. Sur la prise alimentaire 208

c. Sur le métabolisme du tissu adipeux 209

d. Sur la dépense énergétique 210

C. Le contrôle de l'endotoxémie par le CD36 211

a. Quel mode d'entrée pour les LPS ? 211

b. Conséquences de l'endotoxémie métabolique 213

D. La régulation de la composition microbienne par le CD36 215

a. De nombreuses causes probables 215

b. Et autant de conséquences 217

CONCLUSION 220

ANNEXES 222

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 232

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

Figure 1 : Classification de la grosseur par Buffon dans Histoire Naturelle (1777) et son équivalence selon l'IMC (indice de masse corporelle). 20
Figure 2 : Classification de l'obésité selon l'indice de masse corporelle (IMC)..... 21
Figure 3 : Prévalence de l'obésité dans la plupart des pays de l'OCDE en 2017..... 25
Figure 4 : Répartition de la population adulte selon l'IMC en 2012 et 2015..... 26
Figure 5 : Analyse de la prévalence de l'obésité en France métropolitaine en 2012, selon les régions. 27
Figure 6 : Bilan des caractéristiques du tissu adipeux hyperplasique ou hypertrophique 30
Figure 7 : L'obésité androïde ou gynoïde..... 31
Figure 8 : Schéma de structure des lipopolysaccharides (LPS) et comparaison avec la structure des phospholipides. 39
Figure 9 : Schéma des nombreux facteurs pouvant influencer la balance énergétique, et donc pouvant moduler l'apparition de l'obésité..... 43
Figure 10 : Organisation fonctionnelle de l'intestin grêle selon l'axe antéro-postérieur 63
Figure 11 : Les différentes couches cellulaires de l'intestin grêle 65
Figure 12 : Schéma de localisation des différents types cellulaires de l'épithélium intestinal. 66
Figure 13 : Schéma de différenciation des différents types cellulaires de l'épithélium intestinal. 67
Figure 14 : Image en microscopie électronique d'une cellule M dans l'épithélium intestinal. 69
Figure 15 : Schéma d'une jonction serrée de l'épithélium intestinal. 73
Figure 16 : Schéma structurel d'un triglycéride 79
Figure 17 : Notation universelle des acides gras 80

Figure 18 : Part des macronutriments et des types d'acides gras dans l'apport énergétique des français et françaises 85
Figure 19 : Graphique de la contribution des principaux groupes d'aliments dans l'apport de lipides alimentaires en France 88
Figure 20 : Les trois systèmes impliqués dans la détection orale des aliments..... 89
Figure 21 : Anatomie de la langue, des papilles et des bourgeons du goût, chez l'humain..... 90
Figure 22 : Schéma de la détection orale des lipides alimentaires par le CD36 92
Figure 23 : Schéma de la digestion des triglycérides alimentaires par les lipases, dans l'estomac puis dans le duodénum 94
Figure 24 : Schéma des principales étapes de l'entrée passive des AGLC dans l'entérocyte, en période post-prandiale. 99
Figure 25 : Schéma de la modification post transcriptionnelle de l'ARNm *Apob*.. 104
Figure 26 : Schéma de la composition d'un chylomicron mature..... 109
Figure 27 : Image de l'accumulation des chylomicrons dans l'espace intercellulaire. 111
Figure 28 : Schéma des principales étapes de l'absorption des lipides 112
Figure 29 : Part relative des organes dans la prise en charge post-prandiale des lipides portés par les chylomicrons. 114
Figure 30 : Schéma de la localisation de la LPL et du fonctionnement de la lipolyse intravasculaire dans le tissu adipeux 117
Figure 31 : Schéma du métabolisme post-intestinal des chylomicrons et du rôle central de la LPL 122
Figure 32 : Schéma de l'activation du complexe protéique CD14/TLR4/MD-2 par les LPS 128
Figure 33 : Structure du récepteur ubiquitaire transmembranaire CD36..... 133
Figure 34 : Schéma de la construction génétique permettant la délétion du CD36 dans le modèle ENT-KO..... 148
Figure 35 : Schéma de la méthode de segmentation de l'intestin..... 149

Figure 36 : Dans le modèle ENT-KO, la délétion en CD36 est limitée aux cellules de l'épithélium intestinal. 150
Figure 37 : ENT-KO mice have a disrupted energy balance and food intake and are more susceptible to HF-induced obesity. 157
Figure 38 : ENT-KO have a lower spontaneous gustatory fat preference under STD diet. 160
Figure 39 : ENT-KO mice have an impaired TRL secretion both under STD and HF diets. 163
Figure 40 : ENT-KO mice exhibit altered mRNA expression involved in TRL synthesis. 166
Figure 41 : ENT-KO mice have an increased endotoxemia and an altered LPS response under STD diet 168
Figure 42 : Changes in jejunal microbiota occurring during lipid absorption are dependent on CD36 of IEC. 172
Figure 43 : Mesure des TG dans la muqueuse jéjunale 4h après gavage, par coloration Oil-Red O, chez des animaux nourris en HL pendant 10 semaines. 188
Figure 44 : Mesure de la protéine ZO-1 par IHC en période post-prandiale, dans le jéjunum proximal d'animaux nourris en HL pendant 10 semaines. 190
Figure 45 : Les femelles ENT-KO sont plus susceptibles à l'effet obésogène d'un régime enrichi en lipides 193
Figure 46 : Les femelles ENT-KO présentent un défaut partiel d'adaptation de la sécrétion en réponse à un régime hyperlipidique chronique. 195
Figure 47 : Après 3 semaines, le régime HL induit une adaptation morphologique indépendamment du CD36. 196
Figure 48 : Effet du régime sur l'expression des gènes clés de la synthèse des CM au niveau du jéjunum, 4h après un gavage d'huile. 198
Figure 49 : Les femelles ENT-KO sont plus susceptibles à l'endotoxémie induite par une augmentation de la teneur en lipides du régime. 199

Figure 50 : Le CD36 des IEC, un senseur des lipides alimentaires – Schéma des principaux résultats de cette thèse ainsi que des mécanismes probables par lesquels le CD36 assure sa diversité de fonctions. 219

TABLEAUX

Tableau 1 : Principales définitions du syndrome métabolique selon différents organismes. 22
Tableau 2 : Principales anomalies plasmatiques associées à l'obésité abdominale... 35
Tableau 3 : Paramètres d'utilisation et de stockage des macronutriments..... 47
Tableau 4 : Synthèse des relations entre les groupes d'aliments et les risques d'obésité et/ou de maladies cardio-vasculaires 50
Tableau 5 : Apports Nutritionnels Conseillés selon les organismes..... 51
Tableau 6 : Fonctions et localisations des types cellulaires de l'épithélium intestinal 70
Tableau 7 : Molécules signal sécrétées par l'intestin et leurs fonctions..... 72
Tableau 8 : Nomenclature des acides gras 79
Tableau 9 : Comparaison des Apports Nutritionnels Conseillés (2010) pour les différents AG avec la consommation actuelle..... 87
Tableau 10 : Bilan des données sur les différentes protéines candidates au transport des acides gras à travers la membrane plasmique des entérocytes..... 98
Tableau 11 : Synthèse des données concernant les protéines de liaison des acides gras dans le cytosol : FABP1 et FABP2..... 100
Tableau 12 : Principaux polymorphismes de CD36 chez l'homme et leurs phénotypes associés à l'obésité et aux dyslipidémies..... 132
Tableau 13 : Détermination théorique des IEC différemment affectées chez les ENT-KO et les CD36-ENT-FL..... 151
Tableau 14 : Sources et composition en acides gras de l'huile isio4 151
Tableau 15 : Key physiological parameters are dysregulated in ENT-KO mice ... 158

ANNEXES

Annexe 1 : Répartition de la population obèse par niveau d'instruction ou d'études, en pourcentage de la population, entre 1997 et 2012 223
Annexe 2 : Prévalence de l'insuffisance d'activité physique dans quelques pays de l'OCDE en 2016 224
Annexe 3 : Cartographie de l'ensemble des paramètres en lien avec l'obésité 225
Annexe 4 : Fiche de conseils pour l'alimentation pour la prise en charge de l'obésité de 1er recours 226
Annexe 5 : Quelques exemples de techniques de chirurgie bariatrique utilisées comme traitements de l'obésité chez l'adulte 227
Annexe 6 : Schématisation des principales techniques de chirurgie bariatrique utilisées contre l'obésité 227
Annexe 7 : Exemples d'étiquetages *Front-of-Pack* obligatoires ou volontaires 228
Annexe 8 : Critères physiologiques utilisés pour le suivi médical dans le cadre du "Health Checkup Program" au Japon 228
Annexe 9 : Directives du quatrième PNNS (2019-2023) 229
Annexe 10 : Principales étapes de synthèse des AG alimentaires 230
Annexe 11 : Synthèse des axes de travail des différentes commissions françaises sur l'alimentation, la nutrition et le combat contre l'obésité 231

TABLE DES ABBREVIATIONS

5-HT	5-Hydroxytryptamine, Sérotonine
Acetyl-CoA	Acetyl Coenzyme A
Acyl-CoA	Acyl Coenzyme A
ADRP	Adipose Differentiation-Related Protein ou PLIN2
AGCC	Acide Gras A Chaine Courte
AGCL	Acide Gras A Chaine Longue
AGCM	Acide Gras A Chane Moyenne
AGL	Acides Gras Libres
AGMI	Acide Gras Mono-Insaturé
AGPI	Acide Gras Poly-Insaturé
AGRP	*Agouti Related Peptide*
AGS	Acide Gras Saturé
AKT	*AK mouse strain Thymoma protein*, aussi appelée PKB
AMPK	*AMP-activated protein kinase*
ANGPTL-4	*Angiopoietin-Like Protein 4* ou FIAF
APOA1/4	Apolipoprotéine A1/4
APOB48/100	Apolipoprotéine B48/100
ApobEC	*Apolipoprotein B mRNA Editing enzyme, Catalytic polypeptide-like*
APOC2/3	Apolipoprotéine C2/3
APOE	Apolipoprotéine E
ATGL	*Adipose TriGlyceride Lipase*
CBC	*Crypt Base Columnar Cells.*
CCK	Cholécystokinine
CD14	*Cluster of Differenciation 14*
CD36	*Cluster of Différenciation 36*
CFU	*Colony-forming unit*

Cellules M	*Microfold cells*
CLD	*Cyosolic Lipid Droplet* : Gouttelette Lipidique
CM	Chylomicron
COPII	*Coating Protein Complex II*
CRP	Protéine C Réactive
DGAT	Diacylglycerol Acyltransférase
DHA	Accide Docosahexaénoïque
DIO	*Diet Induced Obesity*
DT2	Diabète de Type 2
EPA	Acide Eicosapentaénoïque
ERK	*Extracellular Signal-Regulated Kinases*
FABP	*Fatty Acid Binding Protein*
FABP1	Ou LFABP, *Liver Fatty Acid Binding Protein*
FABP2	Ou IFABP*, Intestinal Fatty Acid Binding Protein*
FABPM	*Fatty Acid Binding Protein of the Plasma Membrane*
FAT	*Fatty Acid Translocase*
FATP4	*Fatty Acid Binding Protein 4*
FIAF	*Fasting-Induced Adipose Factor* = ANGPTL4
GLP1-2	*Glucagon-Like Peptide 1-2*
GPIHBP1	*GlycosylPhosphatidylInositol-anchored glycoprotein High-density lipoprotein Binding Protein 1*
HDL	*High Density Lipoprotein*
HIP/PAP	*Hepatocarcinoma-Intestine-Pancreas/Pancreatic-Associated Protein*
HSL	*Hormono-Sensitive Lipase*
HSPG	Heparan Sulfate Proteoglycane
ICAM	*InterCellular Adhesion Molecule*
IEC	*Intestinal Epithelial Cells*
IFABP	*Intesinal Fatty Acid Binding Protein*
IHC	Immunohistochimie

IL1/6/8/10	Interleukine 1/6/8/10
IMC	Indice De Masse Corporelle (kg/m²)
JAM	*Junctional Adhesion Molecule*
kDa	Kilo Dalton
KO	*Knock-Out*
LBP	*Ligand Binding Protein*
LDL	*Low Density Lipoprotein*
LDL-Ox	*Oxydated Low Density Lipoprotein*
LDLR	*LDL-receptor*
LFABP	*Liver Fatty Acid Binding Protein*
LPL	*Lipoprotein Lipase*
LPS	Lipopolysaccharides
LRP	*LDL-receptor related protein*
LY96	*Lymphocyte Antigen 96 = MD-2*
M1/2	Macrophage de type 1/2
MGAT	Monoacylglycerol Acyltransférase
MGLL	*Monoglyceride Lipase*
MTP	*Microsomal Triglyceride Transfer Protein*
MYD88	*Myeloid differentiation primary response 88*
NAFLD	*Non Alcoolic Fatty Liver Disease*
NASH	*Non Alcoolic Steato Hepatitis*
NK	*Natural Killer Lymphocyte*
NLRP3	*NOD-Like Receptor Family, Pyrin Domain Containing 3*
NPY	Neuropeptide Y
ns	non significatif, $p>0.05$
OAGB	Bypass gastrique avec une seule anastomose
OEA	Oleoyléthanolamide
OmpU	*Outer Membrane Protein - U*
PAI-1	*Plasminogen Activator Inhibitor-1*

PCTV	*Pre Chylomicron Transport Vesicle*
PG1/2/3	Prostaglandine 1/2/3
PKCζ	*Protein Kinase C - ζ*
PLC	Phospholypase C
PLIN2	*Perilipin 2*
PLTP	*Phospholipid Transfer Protein*
POMC	Pro-opiomélanocortine
PPAR	*Peroxisome Proliferator Activated Receptor*
PPRE	*PPAR-response element*
PréCM	Pré-Chylomicron
QTL	*Quantitative Trait Loci*
RE	Réticulum Endoplasmique
RegIII(α/γ)	Lectines (humain/murin) = HIP/PAP,
RYGB	Bypass gastrique en Roux-en-Y
SCT	Sécrétine
SGLT1	Cotransporteur sodium-glucose 1
SNMP1	*Sensory Neuron Membrane Protein 1*
SNP	*Single Nucleotide Polymorphism*
SRB1	*Scavenger Receptor Class B Type 1*
SRC-PTK	*Sarcome-Protein-Tyrosine Kinase*
SSO	Sulfosuccinimidyl-Oleate
TG	Triglycérides
TICE	*Trans-Intestinal Cholesterol Excretion*
TLR4	*Toll-Like Receptor 4*
TNFα	*Tumor Necrosis Factor α*
VAMP7	*Vesicle Associated Membrane Protein - 7*
VCAM	*Vascular Cell Adhesion Molecule*
VLDL	*Very Low Density Lipoprotein*

INTRODUCTION

Chapitre 1

L'OBESITE : SURCONSOMMATION OU MALADIE ?

A. DEFINITIONS ET PREVALENCE DE L'OBESITE

Le mot « obésité » vient du latin *obesus :* « bien nourri, gras, grossier ». Au début du Moyen-Age, période marquée par de nombreuses famines, la grosseur était plutôt synonyme de prestige, de vigueur et de bonne santé pour les hommes - les femmes, elles, devaient rester graciles. Mais dès le XIIe siècle, les médecins recommandent la sobriété, et le clergé, garant des bonnes mœurs, fait de la gourmandise un pêché capital. La grosseur devient dès lors synonyme de paresse et d'inintelligence. Au XVe siècle, le « diagnostic » de l'obésité repose encore sur des appréciations qualitatives de « forme » du corps et de « répartition » des rondeurs, mais les premiers conseils nutritionnels font leur apparition. C'est seulement à la fin du XVIIIe siècle, grâce à l'évolution des techniques mais aussi des mœurs, que des valeurs quantitatives (tour de taille et masse corporelle) s'imposent comme des indicateurs de la grosseur. En 1777, le naturaliste Buffon est le premier à proposer une définition de la grosseur selon le poids et la taille (Figure 1).

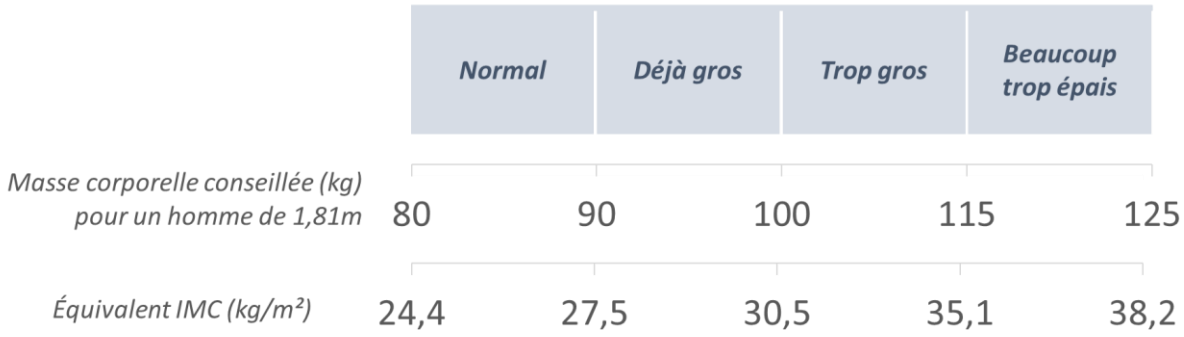


Figure 1 : Classification de la grosseur par Buffon dans Histoire Naturelle (1777) et son équivalence selon l'IMC (indice de masse corporelle).
De façon très intéressante, les valeurs d'IMC correspondant à la classification de Buffon sont proches des valeurs utilisées dans la classification de l'OMS (2016) (voir Figure 2).

a. L'obésité, une question d'IMC

L'obésité est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, *WHO* en anglais) comme « une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé » (WHO 2016). Sa gravité chez les adultes est classée selon la valeur de l'indice de masse corporelle (IMC) (Figure 2). C'est la définition de l'obésité la

plus utilisée pour le diagnostic. Des courbes de valeurs utilisables avant 18 ans sont proposées par l'*International Obesity Task Force* (Cole and Lobstein 2012).

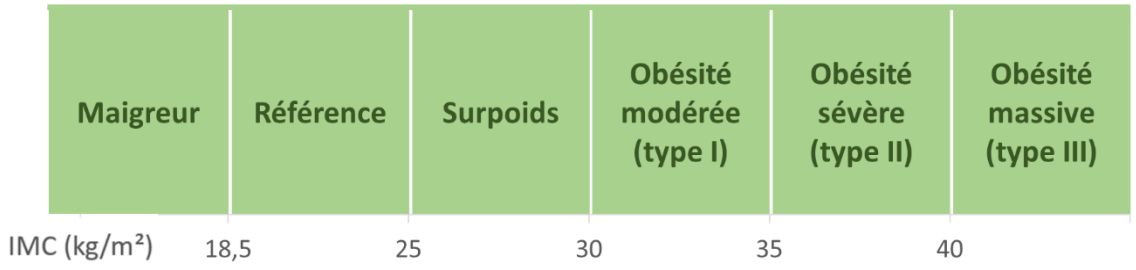


Figure 2 : Classification de l'obésité selon l'indice de masse corporelle (IMC)
(Données : OMS 2016)

Cette définition de l'obésité à partir de l'IMC est critiquée par les professionnels de santé car elle a été construite en se basant sur la morphologie européenne et ne prend en compte ni le sexe ni l'ethnie. De plus, l'IMC prend en compte la masse corporelle totale et non la masse grasse ni sa localisation, ce qui n'est pas très cohérent avec la définition même de l'obésité. Depuis les années 50, la localisation de la masse grasse précisément au niveau abdominal est associée à d'autres syndromes comme le diabète ou les maladies cardiovasculaires (Lessard et al. 2014; Tchernof and Després 2013; Vague 1956), nous y reviendrons.

Il a donc été proposé de prendre en compte ces autres syndromes pour compléter cette définition de l'obésité. Ainsi, d'après le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), l'obésité se définit comme un tour de taille supérieur à 94cm chez l'homme et 88cm chez les femmes. En 1988, G. M. Reaven introduit même un nouveau terme pour prendre en compte les syndromes associés à l'obésité comme les dyslipidémies ou encore l'insulinorésistance : le « syndrome métabolique » (Reaven 1988).

b. Le syndrome métabolique : l'IMC ne suffit pas

A la suite de la proposition de Reaven, plusieurs définitions du syndrome métabolique ont émergé (Parikh and Mohan 2012). Une des principales différences

entre ces définitions est la prise en compte ou non du tour de taille, de l'insulino-résistance, ou encore du sexe (Tableau 1).

Tableau 1 : Principales définitions du syndrome métabolique selon différents organismes.
WHO : World Health Organisation ; EGIR : European Group for the study of Insulin Resistance ; NCEP : National Cholesterol Education Program ; IDF : International Diabetes Federation.
(Adapté d'après Parikh & Mohan, 2012)

CRITERES	WHO (1999)	EGIR (1999)	NCEP (2001)	IDF (2005)
Masse grasse	Rapport tour de taille/tour de hanches >0,85 chez les femmes >0,9 chez les hommes ou IMC >30 kg/m²	Tour de taille >80cm chez les femmes >94 cm chez les hommes	Tour de taille >88cm chez les femmes >102 cm chez les hommes	Tour de taille Valeurs selon sexe et ethnie
Dyslipidémie	Hyper triglycéridémie (valeur à jeun > 1,5 g/L)		Hyper triglycéridémie (valeur à jeun > 1,7 g/L)	
	HDL-cholestérol abaissé <0,5 g/L chez les femmes <0,4 g/L chez les hommes	HDL-cholestérol abaissé <0.39g/L ches les femmes et chez les hommes	HDL-cholestérol abaissé <1,29 g/L chez les femmes <1,03 g/L chez les hommes	
Tension artérielle	Hypertension artérielle (140/90mmHg)		Hypertension artérielle (130/85mmHg)	
Anomalie de la glycémie	Insulino-résistance ou DT2 (glycémie à jeun>1,1 g/L)	Insulinémie élevée mais sans DT2	Insulino-résistance (glycémie à jeun>1,1 g/L)	Insulino-résistance (glycémie à jeun>1,0 g/L)
DIAGNOSTIC	Anomalie de la glycémie + au moins 2 critères	Anomalie de la glycémie + au moins 2 critères	Au moins 3 critères	IMC + au moins 2 autres critères

Etant donné la difficulté d'obtenir des valeurs seuil de tour de taille universelles, l'IDF (*International Diabetes Federation*) propose une métrique alternative : l'*Index of Central Obesity* (ICO). L'ICO est le ratio du tour de taille par la taille. D'après les auteurs, l'ICO serait une bonne métrique pour le diagnostic de l'obésité et de la résistance à l'insuline notamment chez les enfants, mais reste peu utilisée (Parikh and Mohan 2012). La définition et le diagnostic de l'obésité peuvent donc parfois s'avérer complexes, et on comprend d'ores et déjà tout l'intérêt de la recherche, pour apporter des données complémentaires à ce sujet. Compte tenu des nombreux paramètres plasmatiques et hormonaux modulés, l'obésité est aujourd'hui classée dans la catégorie des « maladies endocrines, nutritionnelles et métaboliques » du code international des maladies (*ICD, international code of diseases)* par l'OMS.

c. Une prévalence en hausse dans le monde…

La diversité de définitions de l'obésité et du syndrome métabolique rend également complexe l'évaluation précise de leur prévalence. Par exemple, des pays comme la Chine ou le Japon ont abaissé les valeurs seuil des définitions Tableau 1 pour prendre en compte la morphologie des habitants, ce qui surestime légèrement le nombre d'obèses dans ces pays. Avec ces adaptations, la part de la population en surpoids ou obèse atteint aujourd'hui 60% dans les pays de l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economiques), et près de 20% sont obèses. C'est plus que le nombre de personnes sous alimentées et c'est 3 fois plus que dans les années 70 ! Peut-être plus grave encore, l'obésité infantile concerne aujourd'hui 1 enfant sur 6 (Cole and Lobstein 2012; Devaux and Vuik 2019; OECD 2017; WHO 2016). L'OMS qualifie l'obésité d'épidémie mondiale mais de grandes disparités de prévalence existent selon les pays (Figure 3). Les USA, le Mexique et la Nouvelle-Zélande sont les Etats les plus touchés par cette épidémie avec plus d'un tiers de leur population atteinte, tandis que le Japon, la Corée et l'Italie sont les pays les moins touchés. On peut également noter la forte différence de prévalence selon le genre pour certains pays.

Cette hétérogénéité peut s'expliquer par des différences culturelles. Au Japon ou en Europe, la minceur est bien plus valorisée culturellement que dans les îles pacifiques (Blüher 2019; Hayashi et al. 2006), très touchées par cette épidémie. Certains auteurs vont même jusqu'à établir un lien de corrélation entre le taux de divorce d'un pays et l'IMC des couples mariés, concluant que si le divorce est plus facile, les habitants feraient plus attention à leur poids (Lundborg, Nystedt, and Lindgren 2007) ! Plus sérieusement, cette hétérogénéité peut s'expliquer par la diversité de causes possibles de l'obésité, développée partie B ci-dessous. Enfin, l'obésité a d'abord touché les pays développés où l'accès à une nourriture riche devenait de plus en plus facile, puis uniquement les populations à fort revenu dans les pays en développement (Monteiro, Conde, & Popkin, 2007 ; OECD, 2017). Mais les déterminants de l'obésité sont tellement complexes qu'il s'avère difficile de conclure sur la dimension financière.

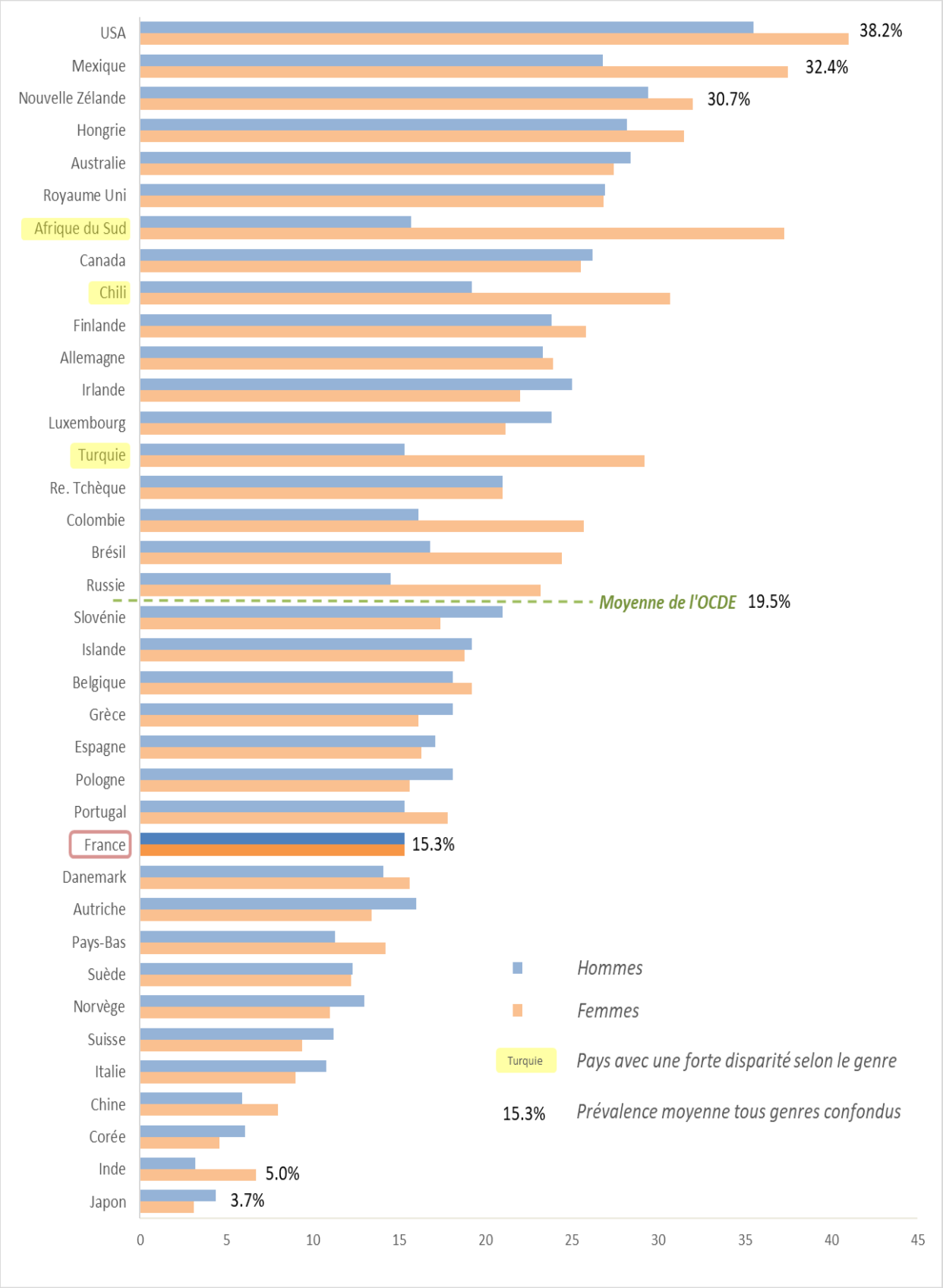

USA
Mexique
Nouvelle Zélande
Hongrie
Australie
Royaume Uni
Afrique du Sud
Canada
Chili
Finlande
Allemagne
Irlande
Luxembourg
Turquie
Re. Tchèque
Colombie
Brésil
Russie
Slovénie
Islande
Belgique
Grèce
Espagne
Pologne
Portugal
France
Danemark
Autriche
Pays-Bas
Suède
Norvège
Suisse
Italie
Chine
Corée
Inde
Japon
38.2%
32.4%
30.7%
Moyenne de l'OCDE 19.5%
15.3%
5.0%
3.7%
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
Hommes
Femmes
Turquie
Pays avec une forte disparité selon le genre
15.3%
Prévalence moyenne tous genres confondus

Figure 3 : Prévalence de l'obésité dans la plupart des pays de l'OCDE en 2017.
(Page précédente)
On observe de grandes disparités de prévalence selon les pays et parfois selon le genre. En France, la prévalence est identique chez les hommes et les femmes, et inférieure (15.3%) à la prévalence moyenne de l'OCDE (19.5%). (Données : OECD Health Statistics 2017).

d. …et en France

L'enquête ObEpi menée tous les 3 ans (entre 1997 et 2012) a été la première à collecter des données nationales. D'après cette étude, près de 15% des français étaient obèses et 32.3% en surpoids, ce qui témoigne d'une augmentation considérable de plus de 76% de la prévalence entre 1997 et 2012 (ObEpi 2012). On observe aussi une légère disparité selon le genre (Figure 4). L'étude déclarative INCA3 (Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires, n°33) encadrée par l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) montre également une augmentation de la proportion d'obèses tant chez les hommes que chez les femmes entre 2012 et 2014 (ANSES INCA3 2017).

L'étude ESTEBAN (Etude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition) publiée en 2017 sur des données recueillies par des médecins entre 2014 et 2016, confirme l'augmentation de la prévalence de l'obésité avec une part de 17.2% (tous sexes confondus), ce qui monte à près de 50% le nombre de français adultes obèses ou en surpoids, notamment chez les 55-74 ans (ESTEBAN, 2017).

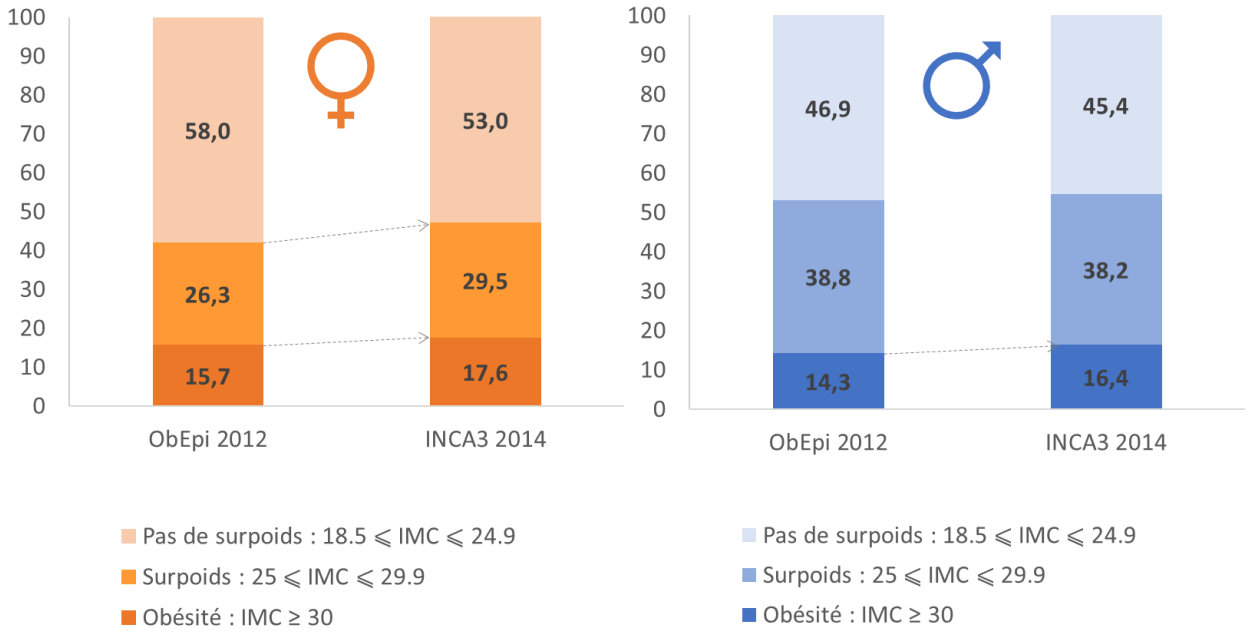


Figure 4 : Répartition de la population adulte selon l'IMC en 2012 et 2015
Le surpoids et l'obésité chez les femmes (orange) et l'obésité chez les hommes (bleu) sont légèrement supérieurs dans l'étude INCA3 que dans l'étude ObEpi.
(Données : ObEpi 2012 et INCA3 2014)

Dans la même étude, une analyse géographique montre une hétérogénéité selon les régions, le Nord de la France ayant la prévalence la plus élevée (21,8 %), l'Ouest et le Sud-Est ayant les prévalences les plus faibles (12,3 % et 12,9 % respectivement) (Figure 5). Cette étude montre également que la prévalence de l'obésité a largement augmenté entre 1997 et 2012 dans toutes les régions (entre +49% en Midi-Pyrénées et +149% en Champagne-Ardenne) sauf en Auvergne (+29%, ns). Enfin, ces trois études s'accordent à dire que la prévalence de l'obésité diminue avec le niveau d'études (voir Annexe 1), alors que les résultats mondiaux compilés par l'OCDE sont plutôt équivoques (Devaux and Vuik 2019). Les résultats de l'étude ESTEBAN 2019 devraient paraitre début 2021.

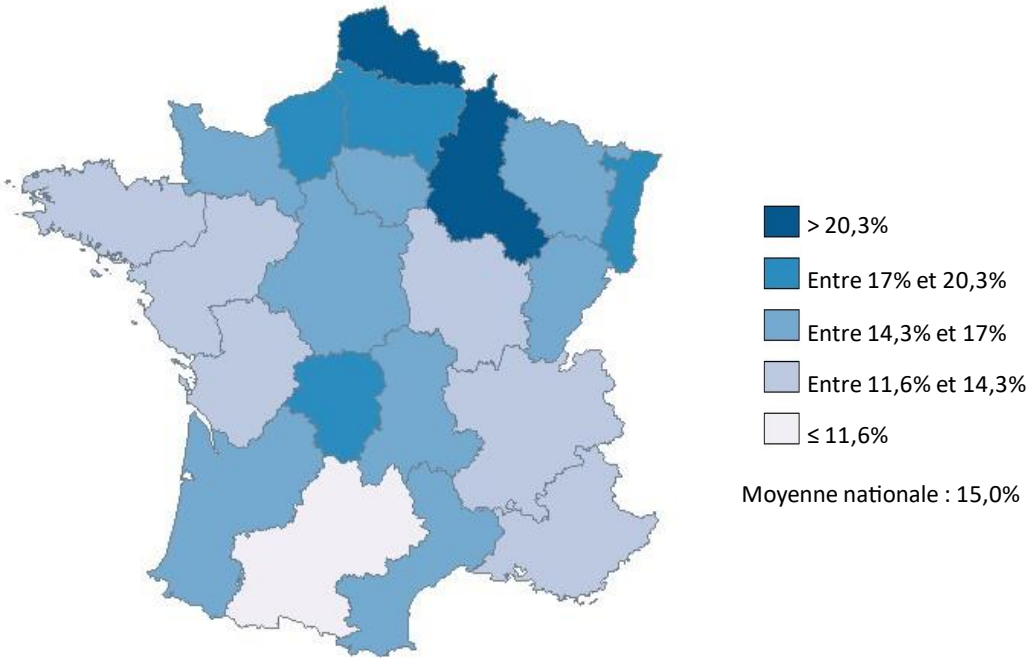


Figure 5 : Analyse de la prévalence de l'obésité en France métropolitaine en 2012, selon les régions.
Les résultats sont donnés pour les anciennes régions. Dans la catégorie « entre 14.3% et 17% », seules les régions Ile-de-France et Auvergne ont une prévalence inférieure à la moyenne nationale. (Données : ObEpi 2012 ; réalisé avec Philcarto)

B. L'ETIOLOGIE COMPLEXE DE L'OBESITE

L'obésité, caractérisée d'abord par une augmentation de la masse grasse, contribue très fortement à l'apparition d'autres maladies chroniques comme les maladies cardio-vasculaires, la stéatose hépatique, le diabète de type 2, des anomalies respiratoires, ou encore certains cancers. Cette section non exhaustive vise à présenter la diversité des conséquences physiologiques de l'obésité et la diversité les organes clés de cette maladie.

a. Expansion et inflammation du tissu adipeux

Croissances et localisations

L'accumulation d'énergie sous forme de lipides s'est imposée comme une question de survie au cours de l'évolution des animaux, les lipides étant les composants alimentaires les plus denses en énergie (9kcal/g) et donc les moins couteux à stocker. Le stockage de lipides dans le tissu adipeux permettrait à lui seul d'assurer la survie pendant 6 à 7 semaines en cas d'absence d'apport énergétique (Brozek 1966).

Après la prise alimentaire et sous contrôle de plusieurs hormones dont l'insuline, le tissu adipeux synthétise des triglycérides (TG) à partir des acides gras (AG) et du glucose circulant et les stocke dans les adipocytes : c'est la lipogenèse. La lipogenèse au niveau du tissu adipeux est un événement majoritairement post prandial (Bickerton et al. 2007). Au contraire, en période de jeûne, le niveau d'insuline diminue et le tissu adipeux peut hydrolyser les TG en AG et glycérol : c'est la lipolyse. L'accumulation excessive de graisse corporelle qui définit l'obésité repose d'abord sur la capacité du tissu adipeux et des autres organes à accumuler des lipides, ce qui est possible selon 2 mécanismes (Figure 6) :

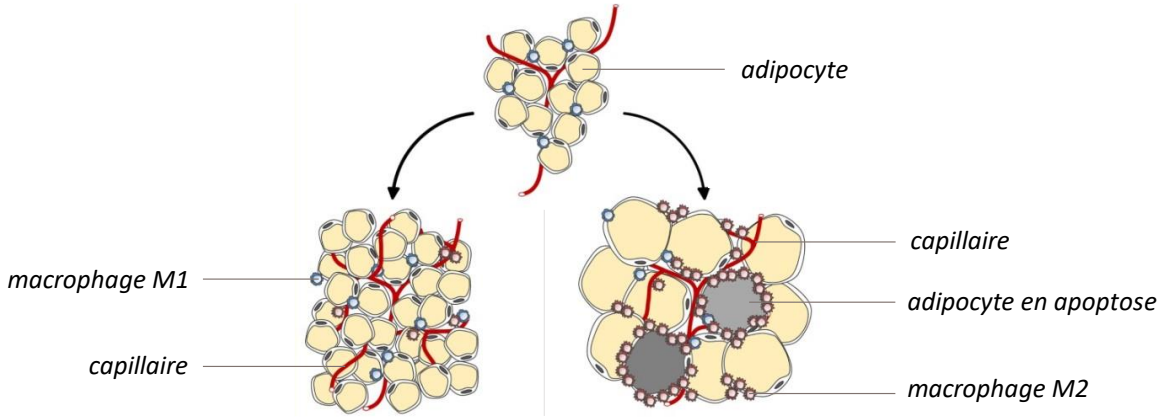
- L'hypertrophie : augmentation de volume des adipocytes existants
- L'hyperplasie : recrutement de pré-adipocytes

Chez l'homme, le tissu adipeux représente déjà 15% de la masse corporelle à la naissance, contre à peine plus de 2% chez l'ours ou la souris (Kuzawa 1998). Et une étude sur 600 hommes et femmes montre que le nombre d'adipocytes reste stable après l'âge de 20 ans chez les individus minces comme chez les obèses et donc que l'hypertrophie est majoritaire à l'âge adulte (Spalding et al. 2008). Ainsi, l'adipogenèse chez l'homme est un phénomène précoce et stable à l'âge adulte. L'obésité infantile est donc d'autant plus dangereuse puisqu'elle conditionne au moins partiellement l'obésité adulte.

L'hypertrophie des adipocytes est significativement corrélée avec des dyslipidémies, une inflammation chronique mais aussi une dérégulation du métabolisme glucidique, contrairement à l'hyperplasie (Hoffstedt et al. 2010; Klöting et al. 2010). Pour de nombreux auteurs, l'hypertrophie du tissu adipeux en cas d'obésité est donc considérée comme « maligne » (*unhealthy*) Figure 6 tandis que l'hyperplasie est considérée comme « bénigne » *(healthy)* (Hersoug, Møller, and Loft 2018; Lessard et al. 2014).

En effet, les sujets obèses plutôt « hypertrophiques » sécrètent davantage de cytokines pro-inflammatoires dans la circulation, ce qui pourrait expliquer pourquoi l'obésité est associée à une inflammation systémique dite de bas-bruit (Sun et al. 2013). Il a également été décrit que les macrophages du tissu adipeux des obèses ont plutôt un profil M1 pro-inflammatoire (sécrétion d'interleukines IL1 et IL6), comme les macrophages du tissu adipeux hypertrophique ; tandis que chez les patients minces, les macrophages ont plutôt un profil M2 (Figure 6) (Choe et al. 2016; Gregor and Hotamisligil 2011). Aussi, les macrophages à profil M1 utilisent préférentiellement du glucose ou du pyruvate comme substrat énergétique, tandis que les M2 utilisent plutôt les lipides (Mcnelis and Olefsky 2014).

Un autre facteur pourrait expliquer l'expansion du tissu adipeux et sa sécrétion de cytokines. En effet, l'obésité est associée à une augmentation de l'endotoxémie post prandiale liée à une augmentation des lipopolysaccharides (LPS) circulants (Cani et al. 2008; Lundgren and Thaiss 2020; Vors et al. 2015). Les LPS, d'origine microbienne, peuvent être internalisés dans les adipocytes (voir aussi p39 et p123) et favoriser la sécrétion de cytokines pro inflammatoires (IL1β, IL18). Il a été montré chez l'homme et la souris que les LPS entrainent la prolifération des adipocytes, favorisent leur hypertrophie et peuvent, à terme, causer une mort cellulaire prématurée. De plus les LPS augmentent aussi l'accumulation des macrophages au niveau du tissu adipeux (Caesar et al. 2015; Clemente-Postigo et al. 2019; Hersoug et al. 2018; Luche et al. 2013). L'endotoxémie liée à l'obésité est donc associée à une dérégulation des fonctions du tissu adipeux.



Hyperplasie		Hypertrophie
+	Sensibilité à l'insuline	-
+	Lipolyse	-
+	Sécrétion d'adiponectine	-
-	Hypoxie et Fibrose	+
-	Sécrétion de cytokines pro-inflammatoires	+
-	Recrutement de cellules immunitaires	+
-	Rapport macrophages M2/M1	+
+	Nombre d'adipocytes	-
-	Taille des adipocytes	+
-	Apoptose	+

Figure 6 : Bilan des caractéristiques du tissu adipeux hyperplasique ou hypertrophique

L'expansion du tissu adipeux peut se faire par hyperplasie ou hypertrophie. L'hyperplasie est caractérisée par une augmentation du nombre d'adipocytes et s'accompagne de phénomènes bénéfiques (en vert dans le tableau) tels que l'augmentation de la sensibilité à l'insuline ou encore l'augmentation de la sécrétion d'adiponectine. Au contraire, l'hypertrophie est caractérisée par une augmentation de la taille des adipocytes existants et s'accompagne de phénomènes délétères (en rouge dans le tableau) comme l'augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et l'augmentation de la fibrose (Adapté d'après : Choe et al. 2016 et Gregor and Hotamisligil 2011)

La localisation du tissu adipeux à l'échelle de l'organisme est aussi un paramètre important et semble même être un meilleur indicateur des risques métaboliques que l'excès de tissu adipeux global. Le tissu adipeux est majoritairement sous-cutané mais il peut se développer aussi au niveau viscéral (au niveau mésentérique, péritonéal, péri-cardiaque ou périrénal). L'obésité viscérale, dite « androïde » est davantage corrélée aux maladies métaboliques que l'obésité dite « gynoïde » (Figure 7). Ceci pourrait s'expliquer par une plus forte sensibilité du tissu adipeux viscéral aux hormones androgènes qui inhibent la sécrétion de leptine (hormone satiétogène) et aux glucocorticoïdes, qui favorisent le stockage de lipides. (Samsell et al. 2014; Tchernof and Després 2013; Vague 1956).

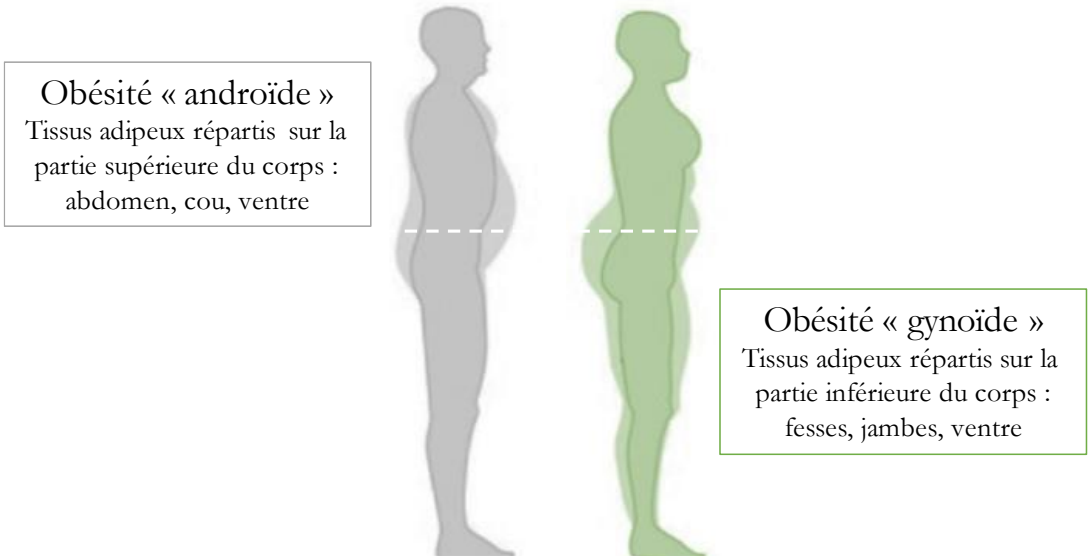


Figure 7 : L'obésité androïde ou gynoïde.
Les deux grands types de localisation du tissu adipeux sont de potentiels indicateurs de risques métaboliques. L'obésité dite androïde, pour laquelle le tissu adipeux est localisé dans la partie supérieure de l'organisme (gris) est davantage corrélée aux maladies métaboliques que l'obésité dite gynoïde, pour laquelle le tissu adipeux est localisé dans la partie inférieure de l'organisme (vert).

Altération de la fonction endocrine

Le tissu adipeux est également un tissu endocrine, qui sécrète des adipokines dans la circulation.

- La **leptine** est sécrétée par le tissu adipeux en permanence, en fonction de la quantité de tissu adipeux et d'insuline circulante. Elle inhibe la prise alimentaire en agissant sur l'hypothalamus et inhibe la sécrétion d'insuline par le pancréas. La leptine a également des effets paracrines puisqu'elle inhibe la lipolyse dans les adipocytes et augmente la thermogenèse dans le tissu adipeux brun (Pandit, Beerens, and Adan 2017; Stern, Rutkowski, and Scherer 2016). Des études suggèrent que la leptine a également des effets pro-inflammatoires au niveau du tractus digestif et contrôle, via ses récepteurs exprimés dans l'intestin, l'absorption de lipides et de glucides mais aussi la prolifération cellulaire (Tavernier et al. 2014; Weidinger et al. 2018; Yarandi et al. 2011). Enfin, la leptine est surtout sécrétée par le tissu adipeux sous-cutané et moins par le tissu adipeux viscéral, ce qui pourrait aussi expliquer les effets néfastes de l'obésité « androïde ». L'obésité est très souvent associée à une résistance à la leptine : la leptine est bel et bien sécrétée mais elle ne déclenche pas ou peu d'inhibition de la prise alimentaire. Ceci peut s'expliquer par exemple par une diminution de l'expression des récepteurs à la leptine au niveau hypothalamique, ou par un défaut de déclenchement des cascades de signalisation (Sáinz et al. 2015). Certains auteurs suggèrent que cette résistance hypothalamique est une conséquence de l'hypertriglycéridémie associée à l'obésité (Banks et al. 2017).
- Le tissu adipeux sécrète également de l'**adiponectine**, qui a des effets inverses à la leptine. L'adiponectine favorise la sensibilité à l'insuline et a un effet anti-inflammatoire. Cet effet de l'adiponectine pourrait s'expliquer par son inhibition de la voie NFκb et de l'expression du TNFα (*tumor necrosis factor a*) au niveau des macrophages (Nicolas et al. 2018). De plus, il a été montré que l'adiponectine protège des effets pro-inflammatoires des LPS *in vivo* au niveau du foie, et *in vitro* au niveau des macrophages, en modulant le TNFα (Masaki et al. 2004; Pun et al. 2015). Plus il y a de tissu adipeux, plus l'insulinémie augmente, et moins l'adiponectine est sécrétée.

Des expériences sur des animaux transgéniques knock-out (KO) pour le récepteur à l'insuline spécifiquement au niveau du tissu adipeux ont permis de confirmer le rôle majeur de l'insuline dans la régulation des gènes clés de la lipolyse et de la lipogenèse, dans l'hypertrophie des adipocytes, ainsi que dans la sécrétion de la leptine et de l'adiponectine (Hoffstedt et al. 2010; Klöting et al. 2010). Or, dans un contexte d'obésité, on voit souvent apparaître une résistance à l'insuline : l'insuline sécrétée n'a pas ou peu d'effet sur les tissus cibles. Dans ce cas, on observe une hyperinsulinémie, une diminution des récepteurs à l'insuline, une hyperglycémie et une diminution de la lipolyse. Cette résistance caractéristique chez les obèses, peut entrainer l'apparition d'un diabète de type 2 (DT2).

- Le tissu adipeux sécrète également le **PAI-1** (*plasminogen activator inhibitor-1*) en réponse à l'insuline. Le PAI-1 est un inhibiteur de la lyse des fibrines et participe ainsi à l'apparition de fibroses. Les concentrations plasmatiques de PAI-1 sont plus importantes chez les obèses, notamment en cas d'obésité « androïde », ce qui pourrait expliquer l'augmentation du risque de thromboses et maladies cardio-vasculaires observée chez ces obèses (Ailhaud 1998).

L'obésité entraine donc une modification à la fois de l'abondance, des fonctions physiologiques et de l'état inflammatoire du tissu adipeux. Bien que les mécanismes ne soient pas élucidés, on sait depuis longtemps que d'autres maladies secondaires comme la résistance à l'insuline, la résistance à la leptine et l'inflammation systémique de bas grade sont étroitement liées à l'obésité (Reaven 1988). L'obésité est donc une maladie endocrine et métabolique, associée à une modification qualitative et quantitative du tissu adipeux, qui ne se diagnostique pas seulement par une augmentation quantitative de la masse grasse.

b. Augmentation du risque de maladies cardio-vasculaires

Les principales maladies cardio-vasculaires sont l'athérosclérose et la thrombose. Elles peuvent causer des symptômes allant jusqu'à l'infarctus ou à l'accident vasculaire cérébral. L'OMS estime que les décès imputables aux maladies cardio-vasculaires représentent 31% de la mortalité mondiale totale, ce qui fait souvent des maladies cardio-vasculaires la première cause de mortalité dans le monde (World Health Organisation 2017).

L'obésité, notamment androïde, est un facteur de risque indépendant pour les maladies cardio-vasculaires. En effet, les nombreux paramètres plasmatiques modifiés pendant l'obésité (hypertriglycéridémie, cytokines circulantes, …) (Tableau 2) entrainent une usure mécanique et chimique des vaisseaux sanguins, ce qui favorise l'oxydation des lipoprotéines LDL (*low-density lipoprotein*) circulantes. Un taux élevé de LDL oxydées (LDL-Ox) dans les vaisseaux déclenche le recrutement de monocytes circulants et l'accumulation de macrophages dans la paroi du vaisseau, qui vont capter les LDL-Ox, notamment grâce au récepteur CD36 (*cluster of différenciation 36)* (Glatz and Luiken 2018). L'internalisation des LDL-Ox déclenche la transformation des macrophages en cellules spumeuses et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNFa, IL1). Cette inflammation localisée et chronique peut, à terme, induire une fibrose et la formation de plaques d'athéromes (Vergès 1998; Vergès et al. 2018). Ceci peut ensuite causer un rétrécissement du volume de l'artère, une diminution du débit sanguin et à terme à une ischémie.

Tableau 2 : Principales anomalies plasmatiques associées à l'obésité abdominale
(Adapté d'après Poirier and Després, 2003)

Effets de l'obésité abdominale sur les paramètres plasmatiques	
Triglycéridémie post-prandiale	↑
VLDL	↑
Apolipoprotéine B	↑
Molécules pro-inflammatoires (TNFa, IL6, CRP, ...)	↑
Protéines d'adhésion de la matrice extracellulaire (VCAM, ICAM, ...)	↑
Protéines hypercoagulantes (PAI-1, fibrinogène, facteur VII, ...)	↑
HDL-Cholestérol	↓

c. Dépôts adipeux ectopiques et complications

Lorsque les capacités de stockage du tissu adipeux sont insuffisantes, on observe une accumulation ectopique de lipides, dans des organes non spécifiques de ce stockage. Ce stockage concerne d'une part, les acides gras libres (AGL) circulants issus de l'hydrolyse des TG par le tissu adipeux en période interprandiale, et d'autre part, les TG des lipoprotéines circulantes qui ne seront pas captés par le tissu adipeux en période post-prandiale. De plus, un niveau élevé d'AGL inhibe le stockage dans le tissu adipeux des TG circulants, ce qui augmente encore davantage le stockage ectopique. Ainsi, en cas d'obésité et/ou d'insulinorésistance, on observe un dépôt ectopique de lipides notamment au niveau du foie, mais aussi au niveau du cœur, du rein, ou encore des poumons (Elliot et al. 2019; Montani et al. 2004). Ces dépôts ectopiques favorisent l'apparition d'autres maladies inflammatoires comme la stéatose hépatique, la maladie chronique rénale ou encore les maladies cardio-vasculaires.

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD, *non alcoolic fatty liver disease*) caractérisée par une accumulation pathologique de TG dans le foie concerne près de 90% des obèses (Younossi 2019). C'est la maladie du foie la plus prévalente au monde. La NAFLD est associée au diabète de type 2 (DT2), à la résistance à l'insuline, à l'hypertriglycéridémie et au syndrome métabolique (Tableau 1). La NAFLD peut s'aggraver en stéatose hépatique non alcoolique (NASH) pouvant aller jusqu'au cancer du foie.

d. Altération des fonctions intestinales

L'intestin est un organe complexe formé de nombreux types cellulaires, nous le verrons dans un chapitre dédié p62. Sa fonction majeure est l'absorption des nutriments, mais il constitue également une barrière permettant une protection contre le microbiote qu'il héberge. De façon très intéressante, en plus d'altérer l'homéostasie énergétique de l'organisme, l'obésité altère également de nombreuses fonctions intestinales.

Modification des capacités d'absorption

On sait depuis longtemps que l'intestin grêle possède de grandes facultés d'adaptation et peut augmenter sa capacité d'absorption, notamment selon la composition du régime alimentaire (Poirier et al. 1997; Singh et al. 1972). Chez un modèle murin d'obésité génétique, il a été montré que la capacité d'absorption intestinale est aussi augmentée de façon globale, pour tous les nutriments (Ferraris and Vinnakota 1995). Par ailleurs, il a été observé au laboratoire qu'un modèle murin d'obésité induite par les lipides présente également une augmentation de la capacité d'absorption intestinale des lipides, mais aussi un défaut d'induction des gènes clés de l'absorption des lipides et une sécrétion de plus petits chylomicrons (Buttet et al. 2016; Petit et al. 2007).

Réciproquement, les modèles murins résistants à l'obésité induite par les lipides présentent une augmentation de l'expression de certains gènes clés de l'absorption intestinale des lipides, dont CD36 (Kondo et al. 2006; Love-Gregory et al. 2008). L'ensemble de ces résultats suggère donc que l'obésité est associée à une absorption quantitativement augmentée, mais qui pourrait être qualitativement différente.

Dysbiose microbienne

La découverte du microbiote intestinal n'est pas récente mais l'intérêt de la recherche pour celui-ci a explosé ces 15 dernières années, notamment par l'amélioration des moyens techniques pour l'étudier. Le microbiote intestinal représente près de 2 kg chez un adulte sain. La richesse de l'intestin en microorganismes suit un gradient de concentration, pour atteindre près de 10^{12} CFU/mL dans le côlon (Figure 10). De nombreuses études sur du contenu caecal ou fécal de différents modèles animaux, ont montré que l'obésité induite par un régime alimentaire est associée à une dysbiose, donc à une modification de la composition et des fonctions du microbiote intestinal (Bäckhed et al. 2004; Cani, Amar, et al. 2007; Moreira et al. 2012). Cette dysbiose est souvent caractérisée par une augmentation des bactéries Gram-, une augmentation du rapport des deux phyla *Firmicutes/Bacteroidetes* et une surproduction d'acides gras à courte chaine (AGCC) (Ley et al. 2006; Schwiertz et al. 2010).

Un des principaux résultats des études récentes est la mise en évidence du rôle clé du microbiote de l'intestin grêle (Lema et al. 2020; Martinez-Guryn et al. 2018). Des études de transfert de microbiote d'animaux rendus obèses par un régime hyperlipidique vers des animaux axéniques suggèrent que la dysbiose microbienne pourrait apparaitre en amont de l'obésité et moduler les capacités d'absorption des lipides (Martinez-Guryn et al. 2018). Malheureusement, la composition des microbiotes murin et humain est très différente (Ley et al. 2005) et il est encore difficile de transposer à l'homme ces liens de causes à effets (Garrett, Gordon, and Glimcher 2010; Ley et al. 2006; Martinez-Guryn et al. 2018).

Perméabilité intestinale

L'altération de la barrière intestinale a également été décrite chez les obèses ou dans des modèles murins d'obésité (Genser et al. 2018; Zhang et al. 2018). Certains auteurs proposent que cette perméabilité soit la conséquence d'une dysbiose microbienne et en particulier d'une diminution du phylum *Bacteroidetes* (Cani et al. 2008). D'autres proposent que ce soit la variation du régime alimentaire et notamment l'augmentation de la consommation de lipides qui, en modulant l'intégrité de l'épithélium intestinal et/ou le microbiote, puisse affecter l'intégrité de la barrière. Nous détaillerons ce phénomène plus loin (p108). L'augmentation de la perméabilité intestinale observée chez les obèses semble médiée par des cytokines pro-inflammatoires (Genser et al. 2018; Ji, Sakata, and Tso 2011; Zhang et al. 2018), ce qui traduit une inflammation intestinale.

Inflammation intestinale

Comme exposé dans la partie Expansion et inflammation du tissu adipeux p.28, le tissu adipeux sécrète des hormones et des cytokines qui peuvent moduler l'état inflammatoire de l'intestin (Tavernier et al. 2014; Weidinger et al. 2018). Une étude sur des sujets obèses comparés à des sujets sains montre que l'obésité est associée à une inflammation intestinale et à une augmentation de la surface intestinale (Monteiro-Sepulveda et al. 2015).

L'obésité est également associée à une augmentation des lipopolysaccharides (LPS) dans le plasma. Les LPS sont des molécules présentes sur la paroi des bactéries Gram- du microbiote intestinal, dont la proportion peut augmenter en cas d'obésité. Les LPS pro-inflammatoires proviennent essentiellement du phylum des *Proteobacteria,* tandis que les LPS anti-inflammatoires proviennent plutôt du phylum des *Bacteroidetes* (Lin et al. 2020), qui diminue chez les obèses. Leur pouvoir inflammatoire provient du lipide A, qui a une structure proche des phospholipides et qui assure l'ancrage des LPS dans la paroi bactérienne (Figure 8).

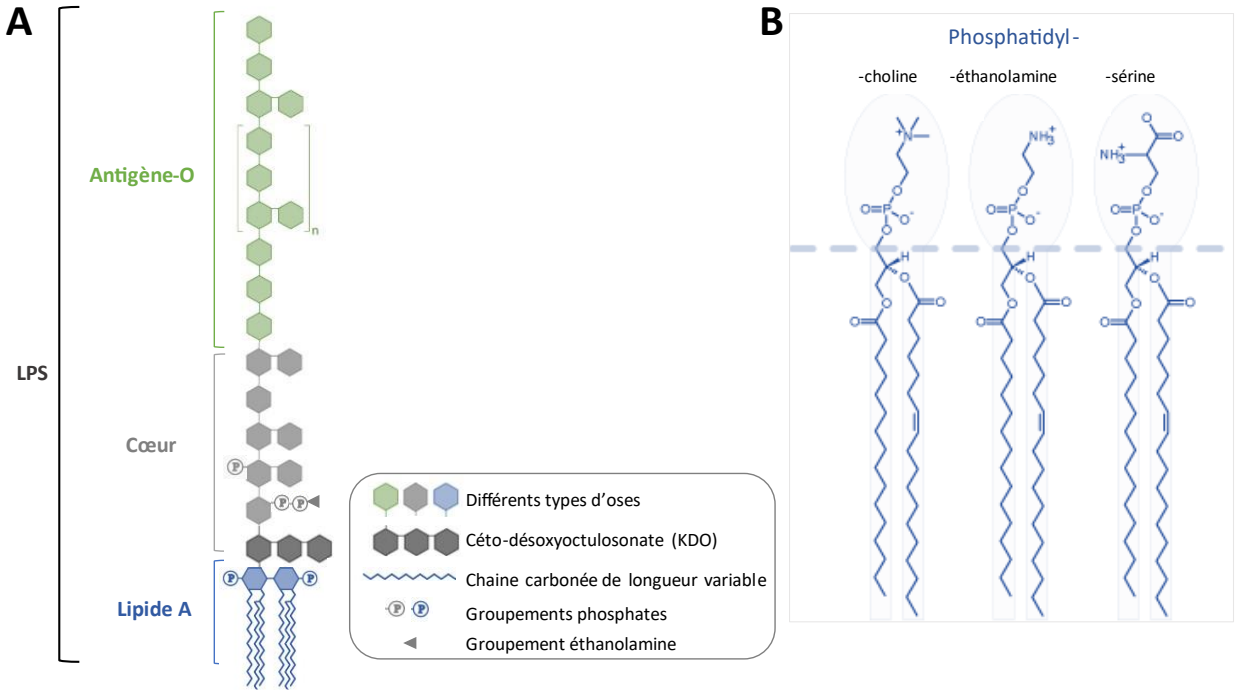


Figure 8 : Schéma de structure des lipopolysaccharides (LPS) et comparaison avec la structure des phospholipides.
Les LPS sont présents dans la paroi des bactéries Gram-.
A. Structure des LPS, divisée en 3 parties principales : l'antigène-O (en vert) composé de motifs de polysaccharides répétés n fois ; le cœur (en gris), composé de plusieurs oses et d'un domaine KDO ; et un lipide A (en bleu), composé d'un disaccharide phosphorylé portant des chaines carbonées (6 le plus souvent). Le lipide A permet l'ancrage dans la paroi bactérienne. B. Structure des phospholipides, proche de celle du lipide A.

Des études *in vivo* et chez l'homme ont montré qu'une infusion de LPS au niveau intestinal induit une réaction inflammatoire, dépendante du TLR4 (*toll-lire receptor 4*) et du CD14 (*cluster of différenciation 14*) (Guo et al. 2013; Lebrun et al. 2017). De même, *in vivo* chez la souris, l'injection de LPS induit une hyperplasie du tissu adipeux dépendante de CD14.

Par ailleurs, il a été montré sur le modèle de souris obèses *ob/ob* qu'un déficit en leptine est associé à une augmentation de la mortalité après une injection de LPS. Réciproquement, les LPS induisent la sécrétion de leptine et favorisent l'hyperplasie du tissu adipeux (Faggioni et al. 1999; Hersoug et al. 2018). La leptine est donc également un médiateur des effets inflammatoires des LPS bactériens.

L'augmentation de LPS plasmatique dans un contexte d'obésité pourrait s'expliquer par une augmentation de la perméabilité intestinale ou encore par une dysbiose (Cani et al. 2009; Genser et al. 2018; Janssen and Kersten 2017). Certaines études montrent que le récepteur CD36, objet de ce travail de thèse, est impliqué dans les réponses inflammatoires au LPS *in vitro* dans le poumon (Bocharov et al. 2016), dans la glande mammaire de chèvre (Cao et al. 2016) ou encore dans les macrophages (Stewart et al. 2010). Ceci suggère donc que le CD36 intestinal pourrait être un vecteur de l'inflammation liée à l'obésité en modulant la réponse au LPS dans l'intestin (voir p130).

e. Troubles du comportement alimentaire

En dehors de tout contexte pathologique, la prise alimentaire est un comportement très régulé, par des systèmes à la fois redondants et complexes. Dans un contexte normal, en période inter-prandiale donc avant le repas, la présence d'hormones orexigènes (ghréline, neuropeptide Y, ...) déclenche un signal au niveau de l'hypothalamus qui déclenche la sensation de faim et prépare la prise alimentaire. Au contraire, en période prandiale, la distension stomacale et la présence d'aliments dans le système digestif déclenchent une sensation de satiété et inhibent la prise alimentaire, *via* le nerf vague (Williams et al. 2016). Ce signal nerveux anorexigène est lui-même inhibé par la sécrétion de ghréline (Meleine et al. 2020). Enfin, en période post-prandiale l'insuline, la leptine et certaines hormones anorexigènes sécrétées par l'intestin (le *glucagon-like peptide*-1, le peptide YY et la cholécystokinine notamment) vont inhiber la prise alimentaire en agissant sur le système nerveux central (hypothalamus, hippocampe et système cortico-limbique). De plus, la détection des nutriments directement au niveau du système nerveux central contrôle aussi la prise alimentaire (Cansell et al. 2014; Schwartz et al. 2008). La durée, la fréquence et la quantité de la prise alimentaire sont donc bien régulés par un ensemble de signaux hormonaux et physiologiques complexes, dont certains ont une origine intestinale.

Le système de récompense est particulièrement impliqué dans ce contrôle, via 3 déterminants : la motivation ou *wanting*, la valeur hédonique ou *liking* et l'apprentissage ou *learning*. Lors de la consommation d'un aliment palatable, le système dopaminergique est activé. Ceci déclenche une sensation de plaisir immédiate (*liking)* mais aussi un apprentissage (*learning)* qui permettra ensuite de prédire et d'anticiper la sensation de plaisir à la vue ou à l'idée de cet aliment (*wanting)*. L'aliment prend alors une haute valeur hédonique mais aussi affective (Begg and Woods 2013; Berridge 2009; Volkow, Wang, and Baler 2012). Or, les neurones du système dopaminergique ont des projections dans de nombreuses autres zones cérébrales comme l'hypothalamus ou le cortex orbito-frontal, qui modulent la prise alimentaire. Ceci pourrait expliquer pourquoi lorsque le système dopaminergique est rendu non fonctionnel, les animaux réduisent leur prise alimentaire jusqu'à se laisser mourir de faim tant ils manquent d'envie de se nourrir (Szczypka et al. 2001).

Dans un contexte d'obésité, on observe une augmentation de la prise alimentaire caractérisée par une augmentation de la taille des portions, de la fréquence des repas et/ou de la valeur énergétique des aliments consommés (Blüher 2019; Faucher and Poitou 2016). D'une part, ceci peut s'expliquer par une diminution des seuils de détection des nutriments, notamment des lipides et glucides qui sont hautement caloriques et palatables. En effet, l'expression de certains récepteurs spécifiques au niveau de la langue mais aussi de l'intestin, dont le CD36, est modifiée chez les obèses (Chevrot et al. 2013, 2014; Melis et al. 2017; Pepino et al. 2012; Schwartz et al. 2008). Cette moindre détection entrainerait la diminution de l'activation du système dopaminergique par les aliments hautement palatables qui ne seraient, du coup, plus perçus comme tels. Une compensation par une augmentation de la prise alimentaire (quantité, qualité et/ou fréquence) pourrait se mettre en place, entrainant à terme l'obésité (Blüher 2019; Volkow et al. 2012). D'autre part, ceci peut s'expliquer par la mise en place d'une résistance à l'insuline et à la leptine : les effets satiétogènes de ces hormones sont inhibés au niveau du système nerveux central (Cornier et al. 2009; Matsuda et al. 1999; Volkow et al. 2012).

Grâce à l'imagerie cérébrale, il a été mis en évidence que les régions d'activation du système de récompense après la consommation d'aliments varient selon l'IMC (Stice et al. 2008). En examinant chaque zone cérébrale, les auteurs concluent que, chez certains obèses, le fait d'imaginer une nourriture palatable ou d'aller la chercher devient plus satisfaisant que le fait de la consommer. En d'autres termes, la sensation de plaisir à l'issue de la consommation d'aliments est décevante par rapport à la sensation de plaisir issue de l'anticipation. Ce déséquilibre entre le plaisir d'anticipation et le plaisir de consommation pourrait expliquer la prise alimentaire compulsive et l'augmentation des quantités consommées chez les obèses (Farr et al. 2008; Stice et al. 2008; Volkow et al. 2012).

Enfin, il a été démontré chez l'homme qu'une prise alimentaire désorganisée et irrégulière chez des sujets sains peut aussi entrainer des perturbations de l'homéostasie énergétique (lipogenèse, lipolyse, dépense énergétique) et des rythmes circadiens (notamment le tissu adipeux) (Garaulet and Gómez-Abellán 2014; Hernández-García, Navas-Carrillo, and Orenes-Piñero 2020). C'est ce que certains auteurs qualifient de *chronodisruption* ou perturbation circadienne. La *chronodisruption* est également associée à la résistance à l'insuline, aux maladies cardiovasculaires et métaboliques.

L'obésité peut donc aussi être associée à des troubles du comportement alimentaire, qui est, en plus, affecté par d'autres facteurs comme les habitudes sociales, la culture, les moyens financiers ou encore la valeur affective associée à certains aliments. Bien que la définition retenue par l'OMS s'en tienne à la masse grasse, de nombreux organes et de nombreuses fonctions fondamentales sont dérégulés dans l'obésité. On saisit encore mieux ici l'intérêt de comprendre les mécanismes sous-jacents et les causes probables de cette maladie multifactorielle.

C. DETERMINANTS ET CAUSES PROBABLES DE L'OBESITE

L'obésité (et ses nombreuses conséquences physiologiques) repose sur un déséquilibre entre les deux plateaux de la balance énergétique : trop d'énergie consommée par rapport à l'énergie dépensée, ce qui conduit à un excès de stockage. Les facteurs influençant cette balance sont très variables et souvent interdépendants (Blüher 2019)(Figure 9). Dans cette section, je me focalise volontairement sur les déterminants et les causes physiologiques probables de l'obésité.

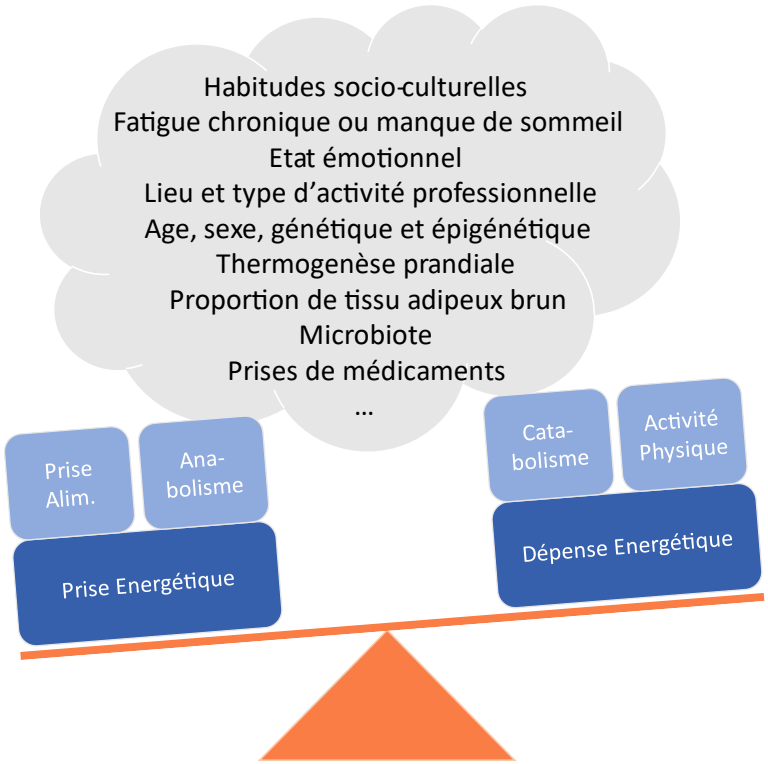


Figure 9 : Schéma des nombreux facteurs pouvant influencer la balance énergétique, et donc pouvant moduler l'apparition de l'obésité.
La prise énergétique est modulée par la prise alimentaire (Prise Alim.) et par l'anabolisme ; la dépense énergétique est modulée par le catabolisme et l'activité physique. L'équilibre entre la prise énergétique et la dépense énergétique dépend de nombreux facteurs culturels, psychologiques, physiologiques et sociaux. (Adapté d'après Blüher, 2019)

a. Facteurs génétiques et épigénétiques

Compte tenu des écarts de prévalence entre pays, il a été proposé que des inégalités génétiques soient déterminantes dans l'installation et le maintien de l'obésité. Des études sur des jumeaux adoptés vivants dans différents environnements ont démontré une dimension héréditaire de l'IMC. En effet, avec l'explosion des techniques d'exploration du génome et les nombreux modèles animaux transgéniques, près de 253 QTL (*quantitative trait loci*) ont été identifiés ou proposés comme étant en lien direct avec l'obésité, mais seulement 20% de ces QTL ont fait l'objet de plus d'une étude (Herrera, Keildson, and Lindgren 2011). Ainsi, il a été proposé que ces gènes puissent expliquer entre 6 et 11% de la variabilité inter-individuelle de l'IMC (Volkow et al. 2012).

Les gènes les plus souvent cités dans la littérature codent pour le système à mélanocortine (*MC3R* ou *MC4R*), pour la leptine et son récepteur, ou encore pour des protéines nécessaires au développement cérébral et notamment de l'hypothalamus, centre de régulation de la prise alimentaire (*BDNF*, *NEGR1*, *TMEM18*, *NPY*).

Le gène *FTO* (*fat mass and obesity-associated gene*), découvert dans les années 2000, est exprimé dans le cerveau mais aussi dans les cellules épithéliales intestinales (IEC), chez l'homme et la souris. Ce gène est associé à une moindre réponse satiétogène, une augmentation de l'apport énergétique, une variation de l'absorption intestinale, mais aussi à une plus forte susceptibilité au marketing alimentaire. Bien que la protéine codée par ce gène n'ait pas encore été identifiée, ce gène pourrait expliquer à lui seul 1% de l'héritabilité de l'obésité (W. Wu et al. 2020).

D'autres SNP (*single nucleotide polymorphism*) sont associés avec l'obésité, même s'ils ne sont pas déterminants. C'est le cas des gènes *LPR1B* qui code pour un récepteur aux LDL (*low density lipoprotein)*, *KREMEN1* qui code pour un récepteur qui forme un complexe avec le récepteur aux LDL LDLR-6, ou encore *LY86* qui code pour un récepteur aux lipopolysaccharides (Herrera et al. 2011). Des SNP sur un autre gène du métabolisme des lipides, le gène Cd36, qui fait l'objet de mon travail de thèse, sont également associés à une plus forte susceptibilité à l'obésité, au syndrome métabolique ainsi qu'à une modification des paramètres sanguins (Koonen et al. 2010; Love-Gregory et al. 2008, 2016; Melis et al. 2017).

Les facteurs épigénétiques ont aussi une forte influence, notamment en potentialisant l'effet d'un excès d'apport énergétique. Les xénobiotiques (pesticides, phtalates, dioxine, bisphénols, …) ont des effets obésogènes parfois jusqu'à la 3e génération, et les mécanismes en jeu font encore l'objet de nombreuses études (Brulport et al. 2019; Brulport, Le Corre, and Chagnon 2017; Rosen et al. 2018).

Enfin, les habitudes alimentaires et l'apport nutritionnel de la mère peuvent moduler le niveau de méthylation du génome et ainsi conditionner la susceptibilité à l'obésité de l'enfant (Herrera et al. 2011).

Les différences génétiques et épigénétiques, parfois influencées par notre environnement avant et après la naissance, ne sont donc pas du tout négligeables. Y compris dans le domaine de l'expérimentation animale, où il a été démontré que selon les souches de souris C57BL/6 utilisées, la susceptibilité à l'obésité est significativement différente (Heiker et al. 2014). Néanmoins, des études de génomique à large échelle ont démontré que seulement 2% de l'obésité pouvait s'expliquer par des SNP (Herrera et al. 2011). En effet, ces mutations donnent souvent lieu à des syndromes très spécifiques (Prader-Willi, Brader-Biedl, …) qui sont identifiés dès le plus jeune âge et comptabilisés comme des maladies génétiques. Les facteurs génétiques n'expliquent donc pas l'augmentation massive de la prévalence depuis les années 1970.

b. Manque d'activité physique

L'obésité est la conséquence d'un déséquilibre entre l'apport énergétique et la dépense énergétique (Figure 9, p.43). Chez l'homme, la dépense énergétique est composée de 4 déterminants principaux :

- Le métabolisme basal : représente 40% de la dépense énergétique et permet l'entretien des fonctions de l'organisme au repos. Il augmente avec la masse maigre. Il est donc déterminé par le génotype mais aussi par les habitudes sportives.
- La thermorégulation : dépend de la météo, de l'utilisation de climatiseurs, …
- La thermogenèse alimentaire : dépend de l'alimentation et du substrat énergétique
- L'activité physique : dépend de l'activité professionnelle, des loisirs, …

L'activité physique est le déterminant le plus variable de la dépense énergétique. L'activité physique totale dépend de la sédentarité (définit comme le temps d'occupation en position statique allongée, assise, ou debout) et du temps en mouvement (activité professionnelle modérée ou intense, sport, ménage, déplacements, …). Un individu peut donc être qualifié de sédentaire tout en pratiquant une activité physique plusieurs fois par semaine.

La dernière synthèse de l'OCDE montre que nous passons plus de la moitié de notre temps d'éveil à des activités sédentaires (Devaux and Vuik 2019). Chez les adultes de 18 à 64 ans, l'OMS recommande de passer au moins 150 minutes par semaine d'activité physique de type marche rapide ou jogging par tranche d'au moins 10 minutes (OMS 2010). Or, en France, d'après l'OMS, près de 30% de la population ne pratique pas assez d'activité physique (voir Annexe 2). L'étude INCA3 vient confirmer cette tendance en montrant que plus de 80% des adultes interrogés (18-79 ans) ont un comportement sédentaire. L'augmentation du temps de loisirs devant un écran (+ 1h20 entre 2007 et 2015) et le type d'activité professionnelle sont probablement en cause (ANSES INCA3 2017).

Le manque d'activité physique est donc un déterminant de l'épidémie d'obésité. Par ailleurs, la dépense énergétique dépend aussi de la thermogenèse alimentaire, qui varie selon les apports nutritionnels. L'alimentation impacte donc la balance énergétique à la fois en modulant les apports énergétiques mais aussi en modulant directement la dépense énergétique. Sans pour autant constituer de relation quelconque, en France, le pourcentage d'inactifs correspond au pourcentage d'obèses ou en surpoids.

c. Surconsommation de macronutriments riches en énergie

L'autre déterminant majeur du déséquilibre de la balance énergétique est un excès des apports. Les macronutriments n'ont pas tous la même densité énergétique et les plus denses en énergie sont l'alcool et les lipides (Tableau 3). L'alimentation aurait-elle évolué quantitativement et/ou qualitativement vers une alimentation plus obésogène ?

Tableau 3 : Paramètres d'utilisation et de stockage des différents macronutriments
La densité énergétique brute des macronutriments, obtenue par combustion, est supérieure à leur densité énergétique physiologique, qui dépend d'un coefficient de digestibilité. Ces macronutriments sont stockés et utilisés en quantités très variables (valeurs données pour un homme de 70 kg). La mesure du quotient respiratoire permet d'évaluer l'utilisation métabolique des différents macronutriments.

	Lipides	Protéines	Glucides
Chaleur de combustion (kcal/g)	9,45	4,35	4,1
Densité énergétique physiologique (kcal/g)	9,0	4,0	4,0
Coefficient de digestibilité	95%	92%	98%
Organe(s) de stockage (quantité stockée)	Tissus adipeux, muscle (env. 10-15kg)	Muscles (env. 12kg)	Foie, Muscles, Sang (env. 0,5 kg)
Molécule utilisée pour le stockage	Triglycérides	Protéines	Glycogène (98%) Glucose (2%)
Utilisation quotidienne (% des réserves)	0,7%	0,8 %	60%
Quotient respiratoire théorique (CO_2/O_2)	0,7	0,8	1

La dernière grande étude de consommation des français (ANSES INCA3 2017) tente d'établir une relation entre la composition de l'alimentation en certains groupes d'aliments et le risque d'obésité mais aussi le risque de maladies cardio-vasculaires. Cette étude a interrogé plus de 3000 adultes et autant d'enfants sur leurs habitudes et modes de vie grâce à un questionnaire de 150 questions, générant des données sur 320 000 aliments.

Le seul lien qualifié par INCA3 de « convaincant » entre un groupe d'aliment et la prise de poids concerne les boissons sucrées Tableau 4(ANSES 2016). En effet, ces boissons sont souvent consommées à la place de l'eau et leur apport calorique s'ajoute à l'apport calorique de la nourriture. De plus, en absence de matrice alimentaire, les sucres ingérés sous forme liquide sont d'autant plus rapidement absorbés.

De nombreux auteurs accusent la consommation de sucres libres d'être la principale responsable de l'épidémie d'obésité, notamment infantile (Lustig, Schmidt, and Brindis 2012). En effet, d'après les travaux de R.H. Lustig et son équipe, la consommation de sucres, en agissant à court terme sur l'hypothalamus et les nombreux circuits de régulation du comportement alimentaire, pourrait modifier très rapidement le contrôle de la prise alimentaire mais aussi la dépense énergétique (Lustig et al. 1999; Weiss, Bremer, and Lustig 2013).

L'étude INCA3 souligne également le rôle de la consommation de boissons alcoolisées ainsi que de la consommation de « viande » dans la prise de poids et les maladies cardio-vasculaires, notamment de la charcuterie et des viandes rouges Tableau 4. Les auteurs expliquent ces liens majoritairement par la haute densité énergétique de ces produits. En effet, si le blanc de poulet est très pauvre en graisses (1,8g/100g), les charcuteries, viandes rouges et certains produits animaux transformés sont très riches en lipides (jusqu'à 25g/100g pour certaines pièces d'agneau) (Ciqual.fr).

L'augmentation de la prévalence de l'obésité depuis quelques années serait donc la conséquence d'une augmentation de l'apport calorique total, notamment par le sucre, l'alcool et les lipides. En compilant les études INCA, des études INSEE et des données provenant de panels de consommateurs, des auteurs ont effectivement conclu récemment que les apports caloriques des français auraient augmenté d'environ 9% entre 1969 et 2010 (Cavaillet et al. 2019) pour atteindre une valeur de 2222 kcal/p/j. Mais les études INCA suggèrent que l'apport énergétique est plutôt stable depuis les années 90 (ANSES INCA3 2017).

En outre, la disponibilité énergétique alimentaire n'a cessé d'augmenter ces dernières années, notamment grâce à une augmentation massive des productions animales (+70% en Europe) – grâce notamment aux financements par la PAC (Politique Agricole Commune, crée en 1954). D'après l'OCDE, la disponibilité énergétique alimentaire européenne a augmenté de près de 20% sur les 50 dernières années pour atteindre les 3400 kcal/p/j en 2017 (2917 kcal/p/j dans le monde) (Devaux & Vuik, 2019; FAOSTAT). Cette augmentation de la disponibilité énergétique alimentaire est associée à une diminution des prix des produits alimentaires. Notons au passage que l'augmentation de la disponibilité énergétique alimentaire est aussi associée à une augmentation du gaspillage alimentaire (près de 1/3 des quantités produites, et jusqu'à 1500 kcal/pers/jour rien qu'aux USA) (Van Den Bos et al. 2020; Devaux and Vuik 2019).

Tableau 4 : Synthèse des relations entre les groupes d'aliments et les risques d'obésité et/ou de maladies cardio-vasculaires

AVC : accident vasculaire cérébral ; MCV : maladies cardio-vasculaires ; TG : triglycérides ; AGS : acides gras saturés ; Convaincant : il existe plusieurs études de bonne qualité dont au moins deux études prospectives indépendantes, sans hétérogénéité inexpliquée, avec une plausibilité biologique soutenue par des études expérimentales (homme ou modèles animaux) et il existe un effet dose/réponse d'association ; H : hommes ; F : femmes.
En gras figurent les paramètres associés au métabolisme des lipides.
(Données : ANSES INCA3 2017 et ANSES 2016)

Groupe d'aliments ou boissons	Nature de l'association		Mécanismes plausibles (non exhaustifs)	Degré de certitude
Boissons sucrées et édulcorées	↑	Risque de prise de poids (H et F) et MCV	Augmentation des apports caloriques totaux (s'ajoutent au reste de l'alimentation, sans compensation) **Dyslipidémies** et augmentation de l'inflammation	Convaincant pour la prise de poids Probable pour les MCV
Viande	↑	Risque de prise de poids (H et F) et MCV	**AGS :** pro-inflammatoires Nitrites : athérosclérose **Lipides :** riches en énergie (Mais protéines satiétogènes : biais de déclaration ?)	Probable pour les MCV Données limitées, suggérant une association mais insuffisantes pour conclure à une relation causale pour la prise de poids
Boissons alcoolisées	↑	Risque de prise de poids (H)	Augmentation des apports caloriques totaux - s'ajoutent au reste de l'alimentation, sans compensation	Probable (Hommes), hétérogénéité des résultats (Femmes)
	↓	Risque MCV	Polyphénols : anti-inflammatoires et antioxydants Associé à une moindre augmentation des **TG plasmatiques**	Probable (pour 1 à 2 verres/j, bière ou vin)
Produits laitiers	↑	Perte de poids (si restriction énergétique, chez les sujets en surpoids)	Micronutriments et **acides gras** : Impact positif sur le **métabolisme des lipides** et la sensibilité à l'insuline	Données limitées, suggérant une association mais insuffisantes pour conclure à une relation causale
	↓	Risque MCV	Micronutriments et **acides gras** : Impact positif sur le **métabolisme des lipides** et la sensibilité à l'insuline	
Fruits et légumes	↓	Risque de prise de poids et MCV	Micronutriments, polyphénols, folates, VitB9, VitC : antioxydants, anti-inflammatoires Abaissent la densité énergétique de l'alimentation	Convaincant pour les MCV Données limitées, suggérant une association mais insuffisantes pour conclure à une relation causale pour la prise de poids
Fruits à coque	↓	Hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie[1] Risque événements cardiovasculaires[2]	-	Données limitées, difficultés de classification 1. D'après le rapport australien (Department of Health and Ageing, National Health and Medical Research Council, 2011) 2. Etude d'intervention PREDIMED
Poisson	↓	Risque d'AVC	**AGPI n-3** : hypotriglycéridémiants, modulateurs de l'inflammation Abaisse la consommation de viande	Probable
Café (y compris décaféiné)	↓	Risque de maladies cardio-vasculaires	Polyphénols : anti-**inflammatoires** et antiooxydants ; Diterpènes : anti-inflammatoires	Données limitées, suggérant une association mais insuffisantes pour conclure à une relation causale
Thé	↓	Risque de maladies cardio-vasculaires	Catéchines : Impact positif sur le **métabolisme des lipides, diminution de leur absorption, inhibition des lipases, augmentation de la lipolyse**	Probable, si consommation quotidienne

Plusieurs organismes proposent des recommandations nutritionnelles (Tableau 5). Les recommandations officielles de l'OMS pour combattre l'obésité sont de diminuer les « apports totaux en graisses à moins de 30 % de l'apport énergétique total », ce qui « permet aux adultes d'éviter de prendre trop de poids ». Pour l'OMS, il n'y a pas de seuil minimal d'apport en lipides. L'OMS conseille aussi de limiter les apports en « sucres libres à moins de 10% des apports énergétiques totaux », voire « d'aller encore plus loin et de passer en dessous de 5% des apports énergétiques totaux pour augmenter les bienfaits pour la santé » (OMS 2018). La FAO (*Food and Agriculture Organization of the United Nations*), quant à elle, suggère de maintenir la part des lipides dans l'apport énergétique de 15 à 35%. Et ni la FAO ni l'OMS ne font de recommandation officielle pour les glucides.

Tableau 5 : Apports Nutritionnels Conseillés selon les organismes
ANSES : agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ; EFSA : *European Food Safety Authority* ; OMS : Organisation mondiale de la santé (ONU) FAO : *Food and Agriculture Organization* (ONU).
(Données : ANSES 2016; EFSA 2010; FAO/WHO 2010; OMS 2018)

	ANSES 2016 - France	EFSA 2016 - UE *Institute of Medicine* 2004 - USA (Dietary Ref Values)	OMS 2018	FAO 2008
Lipides	35-40%	20-35%	<30%	15-35%
Glucides	40-55%	45-65%	Sucres libres <10%	
Protéines	10-20%	10-35%		

Pourtant, la synthèse des études observationnelles ou interventionnelles (WHO-MONICA, *Women Health Initiative* (1993-2005) ou encore de la *Quebec Family Study* (1979-2002)) reprises par l'ANSES démontre clairement que l'abaissement de la quantité de lipides sous les 35 à 40% de l'apport énergétique n'entraine pas de baisse de poids ni de diminution du tour de taille significatives (Chaput et al. 2008; Halton et al. 2006; Volek et al. 2009).

Certains auteurs expliquent ces résultats par un maintien de l'apport énergétique total, toujours supérieur aux dépenses : lorsque l'apport en lipides est déclaré inférieur, l'apport en glucides est proportionnellement supérieur. Ceci pourrait expliquer pourquoi les paramètres glucidiques et insulinémiques, altérés chez les obèses, peuvent être améliorés en cas d'augmentation des lipides dans la ration (Chaput et al. 2008). Ainsi, les recommandations officielles françaises actuelles sont plutôt de maintenir l'apport énergétique assuré par les lipides entre 35 et 40% (ANSES 2016).

La complexité du comportement alimentaire et de ses nombreuses régulations rend très complexe l'interprétation de ces études épidémiologiques. Au regard de tous ces travaux, les recommandations nutritionnelles ne sont pas toujours évidentes. Sans parler du fait qu'il est très difficile voire impossible de déterminer les quantités « nécessaires » de certains macro- et micro-nutriments, puisque la qualité de leur digestion et de leur absorption dépend de beaucoup d'autres facteurs.

L'obésité est donc une maladie complexe, associée à de nombreuses complications métaboliques, qui peut avoir des causes très diversifiées chez l'homme. Plus qu'une conséquence de choix personnels ou de choix sociétaux, l'obésité est bel et bien la conséquence d'une dégradation de l'équilibre subtil entre chaque individu et son environnement. Afin de prévenir et réduire cette épidémie mondiale, il s'agit donc d'opérer sur tous les leviers, par des mesures sociales, fiscales, préventives et curatives.

D. PREVENIR ET GUERIR L'OBESITE

Etant donné la prévalence et les conséquences physiologiques et sociétales multiples de l'obésité, de nombreuses méthodes de guérison et de prévention ont été développées. En effet, certaines études décrivent un impact direct de l'obésité sur l'employabilité, le salaire et l'absentéisme au travail (Devaux and Sassi 2011, 2015). Dans un rapport officiel à destination des responsables politiques, le gouvernement britannique schématise l'obésité comme une conséquence directe ou indirecte de près de 80 composantes très diverses (Annexe 3) comme l'éducation nutritionnelle, le coût et la praticité des produits agroalimentaires, mais aussi les publicités, ou encore le taux de chômage (Kopelman, Jebb, and Butland 2007) ; autant de leviers sur lesquels agir pour combattre cette épidémie. Dans cette partie, nous verrons de façon synthétique que très peu de traitements existent, ce qui nécessite d'autant plus de mieux comprendre et prévenir cette maladie.

a. La prévention par les politiques publiques

Etant donné les nombreuses conséquences de l'obésité, l'impact économique de cette maladie sur les dépenses de santé des Etats est considérable. En France, l'Etat estime à 20 milliards d'euros sa dépense pour combattre l'obésité en 2012, c'est-à-dire 1% du PIB, et l'OCDE estime que cette dépense pourrait atteindre 8% du budget total de l'Etat d'ici 2050 (Devaux and Vuik 2019; Ministère de l'Economie et des Finances - D. Caby 2016). Ainsi, diverses mesures incitatives et obligatoires se sont développées en France et ailleurs pour augmenter l'activité physique et diminuer la surconsommation de macronutriments riches en énergie.

Entre obligations et incitations

Aucune interdiction n'existe concernant la commercialisation de produits à forte teneur énergétique. En France comme dans d'autres pays d'Europe, les seuls produits alimentaires surtaxés pour décourager leur consommation sont les boissons sucrées et édulcorées (voir Tableau 4). Cette taxe, à la charge du fabricant est appliquée depuis 2016. Mais des obligations d'information à l'attention du consommateur existent. Tous les pays de l'OCDE obligent l'étiquetage *back-of-pack* (à l'arrière du paquet) de la composition en macronutriments et en énergie, pour tous les aliments transformés emballés, afin de donner une information nutritionnelle précise. L'étiquetage *Front-of-Pack* (à l'avant du paquet), beaucoup moins utilisé n'est obligatoire qu'au Mexique, au Chili, en Finlande et en Israël. Il est pensé pour faciliter le choix rapide du consommateur. Il est donc facilement compréhensible, nécessite très peu de temps de lecture et est souvent associé à des couleurs (Voir Annexe 7). Si l'efficacité de ces étiquetages dans la prévention de l'obésité est controversée, il semble qu'ils soient assez efficaces pour motiver la reformulation auprès des industriels (Devaux and Vuik 2019; OECD 2017).

Les médias sont aussi un vecteur d'éducation nutritionnelle pour presque tous les pays, avec des slogans audio ou visuels, comme les versions françaises « Manger moins gras, moins sucré, moins salé » ou « 5 fruits et légumes par jour ». La publicité pour la nourriture et les boissons sucrées est également interdite à la radio et à la télévision, aux heures d'écoute des enfants au Chili, au Mexique, en Irlande et en Islande.

Les incitations à l'activité sportive, en revanche, sont encore très rares, mais elles sont parfois financées et organisées directement par les gouvernements. Par exemple, en Australie, au Portugal, en Nouvelle-Zélande, ou en Belgique, les médecins généralistes et le corps infirmier peuvent prescrire de l'activité sportive, qui est au moins partiellement prise en charge.

Enfin, cas d'école d'obligations pour réduire l'obésité, le Japon oblige chaque entreprise à mesurer des paramètres physiologiques et plasmatiques de chaque employé lors de visites médicales annuelles. Si les seuils établis sont dépassés (voir Annexe 8), l'employé est obligé d'assister à des consultations supplémentaires et l'entreprise peut être fiscalement pénalisée (Kohro et al. 2008). Les effets de cette politique drastique sont encore controversés, d'autant que le Japon est le pays de l'OCDE qui compte le moins d'obèses (3%).

Le cas de la France : une démarche collective interministérielle

Il existe en France un programme d'éducation et d'incitation préventif : le Programme National Nutrition Santé (PNNS), lancé en 2001. Le PNNS est organisé en 5 grands axes (Annexe 11). Depuis 2004, un site internet à destination du grand public regroupe des conseils sur l'activité physique et sur l'alimentation (www.mangerbouger.fr). Ce site et ce programme, portés par l'ANSES et Santé publique France, ne visent pas qu'à combattre l'obésité, mais aussi à améliorer « l'état de santé de la population ».

Le nouveau PNNS (2019-2023) organisé autour de 3 objectifs (augmenter ; aller vers ; réduire) donne des messages moins quantifiés et injonctifs, qui se veulent plus clairs et moins culpabilisants (Annexe 9). On peut citer l'augmentation de la consommation de fruits à coques (riches en certains lipides), l'augmentation de la consommation de légumes secs mais aussi des aliments labellisés « Agriculture Biologique » et produits localement, ce qui traduit bien le caractère interministériel des recommandations françaises. En parallèle, depuis 2010, le PNNS est complété par un Plan Obésité pour l'organisation du dépistage et de la prise en charge médicale des patients, et par un Programme National pour l'Alimentation (PNA) pour la dimension agronomique et économique de l'alimentation (PNA 2014). Les 3 commissions travaillent donc conjointement pour proposer des recommandations réalistes dans le contexte socio-économique et écologique actuel afin de prévenir l'épidémie d'obésité mais aussi les autres pathologies en lien avec l'alimentation (Annexe 11).

b. Un traitement médicamenteux peu recommandé

D'après les recommandations de la HAS (Haute Autorité de Santé) publiées en 2011, la prise en charge de l'obésité doit être « adaptée » et « personnalisée ». Elle débute par une prise en charge initiale généraliste (médecin traitant ou pédiatre) dite de 1er recours, qui se fait dans le cadre de consultations dédiées avec un suivi programmé. Le 1er recours pose un diagnostic et propose des mesures accessibles (financièrement, géographiquement et culturellement) basées sur l'éducation nutritionnelle. Les objectifs de ce 1er recours sont, selon les cas, de stabiliser le poids, d'amorcer une perte de poids raisonnable « de l'ordre de 5 à 15% du poids initial par an », et/ou de réduire le tour de taille (HAS 2012).

Le traitement de 1er recours médicamenteux, l'orlistat, est encore commercialisé sur prescription médicale et était en vente libre jusqu'en 2012. C'est le seul traitement médicamenteux autorisé en France contre l'obésité, mais il n'est plus recommandé par la HAS depuis 2012 (HAS 2012). Ce médicament est un inhibiteur des lipases. Le traitement par l'orlistat repose donc sur la réduction de la digestion des lipides uniquement, et par conséquent de leur absorption. Son efficacité est très controversée car, même en association avec un régime hypocalorique, la perte de poids moyenne reste inférieure à 3 kg (Rucker et al. 2007). La prescription d'autres traitements médicamenteux pouvant entraîner une perte de poids mais n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché dans le surpoids ou l'obésité est proscrite. D'autres traitements permettant notamment de diminuer l'impulsivité alimentaire sont à l'essai.

c. Une restriction calorique peu efficace

L'autre approche de 1er recours repose sur des conseils diététiques et parfois sur un régime. Les régimes amaigrissants reposent sur la modification de la balance énergétique, qui en devenant négative, encourage l'organisme à puiser dans ses réserves adipeuses : c'est la restriction calorique (voir Tableau 3 p.47). Cependant, ces régimes sont peu efficaces et peuvent même s'avérer néfastes pour l'organisme.

Un risque nutritionnel élevé

Plusieurs types de régimes de durée variable existent, qui reposent tous sur une restriction calorique par éviction d'une ou plusieurs catégories d'aliments. En 2010, l'ANSES a réalisé un rapport d'expertise collective sur les risques liés aux régimes amaigrissants en évaluant 15 régimes différents (ANSES 2010), en étudiant leurs apports en énergie, et macro et micronutriments. Dans ce rapport, l'ANSES décrit de nombreux risques chez l'adulte : déficits nutritionnels, affection du système rénal, risques psychologiques, perte de masse musculaire, ... En effet, le rapport montre que selon les régimes, les apports en protéines et sodium sont très souvent supérieurs parfois jusqu'à deux fois aux ANC, et les apports en glucides, en fibres, en fer, en calcium, en magnésium et en vitamine C sont très souvent inférieurs aux ANC. L'ANSES conclue donc que, même en cas de surcharge pondérale, ces régimes ne sont pas anodins et doivent être encadrés par des professionnels de santé.

Une reprise de poids très courante

L'autre problème posé par ces régimes est la reprise de poids très courante. En effet, selon les études, seules 10 à 20% des personnes en surpoids ou obèses perdent du poids avec succès après un régime (≤10% de perte de leur masse corporelle initiale maintenue sur 1 an) (Guy-grand 1987; Wing and Phelan 2005). Ce phénomène de résistance à la perte de poids, encore mal caractérisé, peut s'expliquer par des phénomènes psychologiques mais aussi par plusieurs adaptations métaboliques, mises en en place dès le début de la restriction. D'une part, on observe une diminution du métabolisme basal qui peut s'expliquer par la perte de masse maigre observée pendant les régimes. Ainsi, le régime alimentaire normal repris après la phase de restriction sera d'abord excédentaire, ce qui favorise la reprise de poids. D'autre part, la diminution du tissu adipeux entraine une modification des niveaux de leptine, ce qui peut également modifier la prise alimentaire (voir partie Altération de la fonction endocrine p.32). Enfin, la fonte du tissu adipeux entraine une libération de polluants organiques persistants dans le plasma (jusqu'à +340% pour les pertes de poids massives). Certains de ces polluants étant des perturbateurs endocriniens,

l'ANSES conclue que leur libération pourrait aussi contribuer à la reprise de poids observée (ANSES 2010). En plus de leur risque nutritionnel, le manque d'efficacité observé fait de ces régimes une solution loin d'être satisfaisante pour guérir l'obésité.

d. Les chirurgies intestinales

Les chirurgies bariatriques représentent aujourd'hui le seul traitement contre l'obésité sévère ou morbide. Il s'agit néanmoins d'une thérapie lourde, qui nécessite une préparation et un suivi post-opératoire conséquent sur plusieurs mois voire années. En France, ces chirurgies sont recommandées uniquement pour les adultes ayant un IMC ≥40 kg/m², ou pour les adultes ayant un IMC ≥35 kg/m² avec au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie (hypertension artérielle, diabète de type 2, troubles respiratoires sévères, …). Elles doivent être prescrites uniquement en 3e recours, « après échec d'un traitement médical, nutritionnel, diététique et psychothérapeutique » (HAS 2009). La France est le 3e pays du monde à pratiquer le plus de chirurgies bariatriques avec près de 50 000 opérations pratiquées par an (Le Gall et al. 2019), toutes techniques confondues (contre seulement 8000 au Royaume-Uni ou en Allemagne).

Certaines techniques dites mixtes associent une restriction de l'estomac à une dérivation du tube digestif pour diminuer l'absorption des nutriments (Aarts and Mahawar 2020) (voir Annexe 5 et Annexe 6 pour détails). Près d'une dizaine de techniques ont été proposées depuis la fin des années cinquante, mais plusieurs ont été abandonnées car elles causaient de trop gros défauts d'absorption de nutriments essentiels (Wiggins, Majid, and Agrawal 2020). La technique mixte la plus utilisée depuis la fin des années 90 est le bypass Roux-en-Y (RYGB). Le RYGB permet à la fois de réduire le volume de l'estomac et l'intestin parcouru par les aliments, tout en conservant tous les tissus. Les aliments passent directement de la poche gastrique vers une anse alimentaire (ancien jéjunum proximal) puis vers une anse commune (reste du grêle). En parallèle, le reste de l'estomac et le duodénum sont conservés et liés directement sur l'anse commune. L'autre technique mixte est l'OAGB (*one anastomosis gastric bypass*).

Les conséquences physiologiques et l'explication des effets bénéfiques de ces techniques est encore controversé (Le Gall et al. 2019). Et bien que l'objectif soit de réduire l'absorption, d'autres paramètres intestinaux comme la perméabilité intestinale et la fonction endocrine sont également modifiés (Blanchard et al. 2017; Hansen et al. 2013; Murata et al. 2019). Des modifications plus globales comme une augmentation de la dépense énergétique, une modification du métabolisme post-prandial et des modifications au niveau de l'hypothalamus ont aussi été décrites dans le cas d'un RYGB ce qui pourrait expliquer la diminution de la prise alimentaire observée chez les patients opérés (Al-Najim, Docherty, and Le Roux 2018; McGregor et al. 2020; Stylopoulos, Hoppin, and Kaplan 2009; Surowska et al. 2016). En effet, une revue estime que la malabsorption serait responsable de seulement 11% de la perte de poids à l'issue du RYGB (Mahawar and Sharples 2017).

Certaines études sur modèle murin montrent que l'OAGB et le RYGB sont parfois suivis d'une malabsorption des glucides et des protéines, mais les résultats diffèrent selon la chirurgie appliquée (Cavin, Couvelard, et al. 2016; Cavin, Voitellier, et al. 2016). De plus, bien que ces techniques réduisent la surface d'absorption intestinale, les mêmes études montrent une hyperplasie intestinale ; et une accélération voire une augmentation de l'absorption des lipides a également été décrite (De Giorgi et al. 2015; Jegatheesan et al. 2020). L'adaptation intestinale et la compensation de la malabsorption pourraientt donc expliquer les reprises de poids observées à long terme.

Ainsi, la grande diversité de conséquences de ces chirurgies bariatriques permet de mettre en lumière l'importance de la fonction intestinale dans les dérégulations associées à l'obésité. Les chirurgies bariatriques sont donc, en plus d'être le seul traitement contre l'obésité, un modèle d'exception pour mieux comprendre le rôle de l'intestin et de ses capacités d'adaptation dans un contexte d'obésité.

Dans cette partie, nous avons exploré la diversité des causes et des dérégulations métaboliques associées à l'obésité. Comme nous l'avons vu, tous les mécanismes sous-jacents de ce déséquilibre de la balance énergétique ne sont pas encore élucidés. Malgré la prévalence considérable et toujours en hausse de l'obésité, les mesures à disposition pour combattre cette maladie sont surtout préventives et focalisées sur l'alimentation.

L'intestin apparait comme un organe au cœur de l'étiologie de l'obésité. Beaucoup de ses fonctions sont dérégulées chez les obèses, et les chirurgies bariatriques montrent que l'intestin est une cible majeure pour soigner ces dérégulations. La dysbiose, l'augmentation de la perméabilité intestinale ou l'endotoxémie sont des pathologies d'origine intestinale. Mais d'autres facteurs comme l'augmentation de la prise alimentaire, l'inflammation bas-bruit ou l'augmentation du stockage adipocytaire pourraient aussi avoir une origine intestinale. Quelles caractéristiques spécifiques de l'intestin peuvent expliquer ces observations ? L'objectif du prochain chapitre est de rappeler les fonctions clés de l'intestin, à la croisée des dérégulations métaboliques associées à l'obésité.

Chapitre 2

L'INTESTIN : ANATOMIE ET FONCTIONS

A. UN ORGANE AVEC UNE ORGANISATION COMPLEXE

L'intestin grêle a une origine endodermique. Au cours du développement embryonnaire, la différenciation de l'intestin moyen vers un intestin mature se fait chronologiquement selon l'axe antéro-postérieur et se termine à environ 50 jours de gestation chez l'homme (5 jours après la naissance chez la souris). Chez l'homme adulte, l'intestin grêle mesure entre 7 et 10 m sur un sujet mort (moins sur un sujet vivant à cause du tonus musculaire), et fait un diamètre d'environ 2.5 cm (Bloch 1904). Notons que chez la souris, l'intestin grêle mesure environ 40 cm.

a. Une organisation selon un axe antéro-postérieur

Entre son extrémité proximale et son extrémité distale, l'intestin grêle est divisé en trois parties : le duodénum, le jéjunum et l'iléon. Ces trois parties sont histologiquement et fonctionnellement très différentes (Figure 10). Chez l'homme, ces trois segments sont de taille différente, mais chez le rongeur l'intestin est communément divisé en 3 segments de longueurs égales. La durée de transit du chyme du début du duodénum à la fin de l'iléon varie de 30 min à plusieurs heures. Chez l'homme, l'intestin grêle est vascularisé par l'artère mésentérique supérieure, subdivisée en artères jéjunales et iléales. Après absorption par l'intestin, les molécules hydrophiles seront déversées dans la veine porte, en direction du foie ; tandis que les molécules hydrophobes sont d'abord déversées dans les canaux lymphatiques puis dans le sang, nous y reviendront.

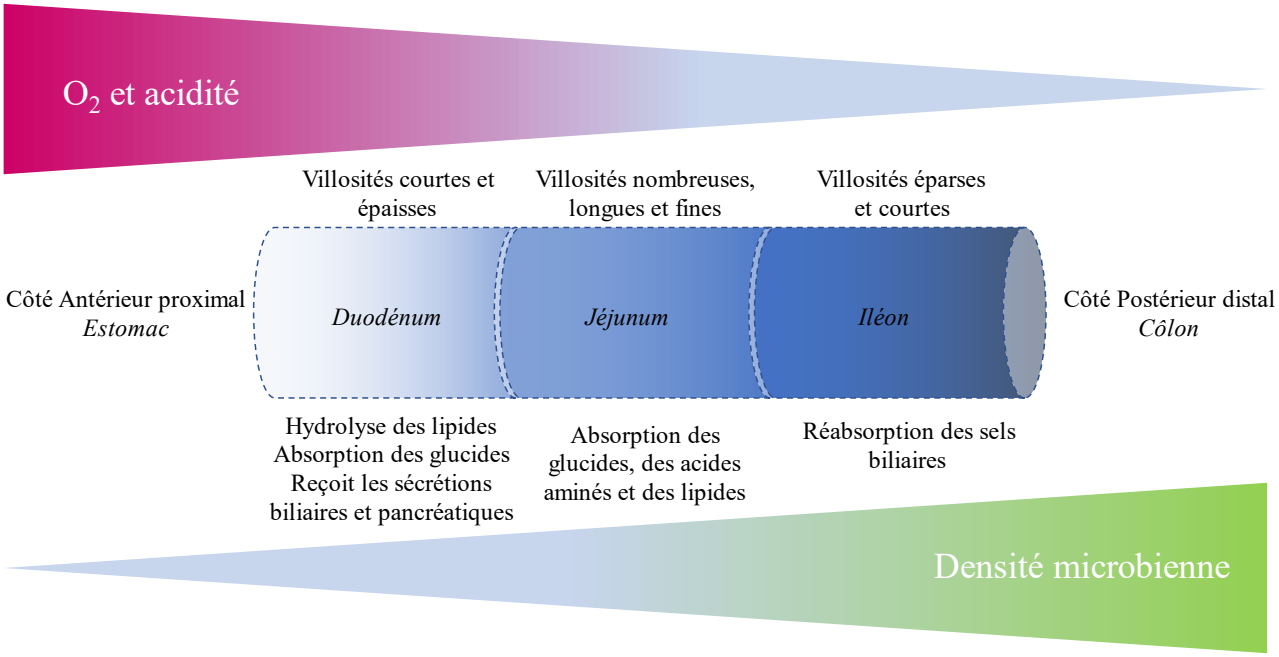


Figure 10 : Organisation fonctionnelle de l'intestin grêle selon l'axe antéro-postérieur
L'intestin grêle est divisé en 3 segments structurellement et fonctionnellement différents (selon l'axe antéro-postérieur) : le duodénum, le jéjunum et l'iléon. La teneur en oxygène (O_2) et l'acidité sont décroissantes selon cet axe ; la densité microbienne est croissante selon cet axe. (Synthèse des sources citées dans l'ensemble de cette partie)

Le duodénum

Le mot duodénum, du latin *duodenum digitorum* (douze doigts) fait référence à sa taille chez l'homme, comparable à la largeur de douze doigts chez l'homme, c'est-à-dire environ 25 cm. Une des spécificités histologiques du duodénum est la présence des glandes de Brunner, qui sécrètent un mucus épais et alcalin, qui neutralise l'acidité du chyme en provenance de l'estomac. Le duodénum reçoit aussi les sécrétions biliaires et pancréatiques. C'est le siège de la digestion des lipides et de l'absorption des glucides. C'est le segment intestinal dans lequel les récepteurs aux glucides sont les plus exprimés. Aussi, en réponse aux acides gras (AG) issus de la digestion des triglycérides (TG) alimentaires et à l'acidité du chyme, le duodénum sécrète des hormones comme la CCK (cholécystokinine) et la SCT (sécrétine). Ces hormones ont des rôles très diversifiés qui seront exposés plus loin (Tableau 7) (Auclair et al. 2018; Breer et al. 2012).

Le jéjunum

Le jéjunum, segment central, est le siège majoritaire de l'absorption des lipides (Niot and Besnard 2017). C'est le segment intestinal le plus long chez l'homme, il mesure 3 à 4m de long, et c'est dans le jéjunum que les villosités sont les plus grandes. Le jéjunum est donc le segment dans lequel la surface d'absorption est la plus importante. De plus, les capacités d'absorption du jéjunum sont très adaptables, notamment en fonction de la composition du régime, de la composition microbienne, ou après une chirurgie bariatrique (Buts et al. 1990; Cavin, Voitellier, et al. 2016; Martinez-Guryn et al. 2018; Petit et al. 2007). Cette adaptation peut se caractériser par une augmentation de la prolifération cellulaire et donc une augmentation de la surface totale d'absorption, mais aussi par une augmentation des capacités d'absorption spécifique au nutriment apporté en excès (Buttet et al. 2016; Cavin, Voitellier, et al. 2016; Ferraris and Vinnakota 1995; Petit et al. 2007). C'est dans le jéjunum que l'expression des protéines impliquées dans l'absorption des lipides sont les plus exprimées, dont le CD36 (Poirier et al. 1996). La majorité des vitamines hydrosolubles sont absorbées dans le duodénum et le jéjunum et la majeure partie des vitamines liposolubles sont absorbées dans le jéjunum (Bonnefond-Ortega et al. 2018).

L'iléon

L'iléon est le lieu de réabsorption des sels biliaires et de l'absorption de la vitamine B12. Il mesure environ 1 m de long chez l'homme. En cas de malabsorption jéjunale, des AG peuvent se retrouver dans l'iléon et activer les gènes clés de l'absorption des lipides. L'iléon devient alors un siège secondaire de l'absorption des lipides, on parle de « recrutement iléal » (de Wit et al. 2008, 2012). En rallongeant la portion intestinale capable d'absorber les lipides, le recrutement iléal est donc un autre mode d'adaptation des capacités d'absorption.

b. Une organisation selon un axe crypto-villositaire

La paroi de l'intestin grêle est constituée de plusieurs couches cellulaires : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculeuse et la séreuse (Figure 11), elles-mêmes composées de très nombreux types cellulaires. Les muscles lisses de la musculeuse assurent le péristaltisme (longitudinal et transversal), qui permet le mélange du chyme avec les sécrétions intestinales et le transport du chyme le long du tube digestif. La muqueuse assure l'absorption des nutriments. Elle est constituée d'un épithélium reposant sur une lamina propria. La muqueuse intestinale se renouvelle tous les 5 jours chez l'homme et tous les 3 jours chez la souris. Cette caractéristique confère à l'intestin une grande plasticité et une adaptabilité de sa surface d'absorption. L'épithélium intestinal est organisé en deux compartiments morphologiquement distincts comprenant de grandes évaginations formant des villosités et des invaginations qui forment des cryptes (Raven et al. 2014).

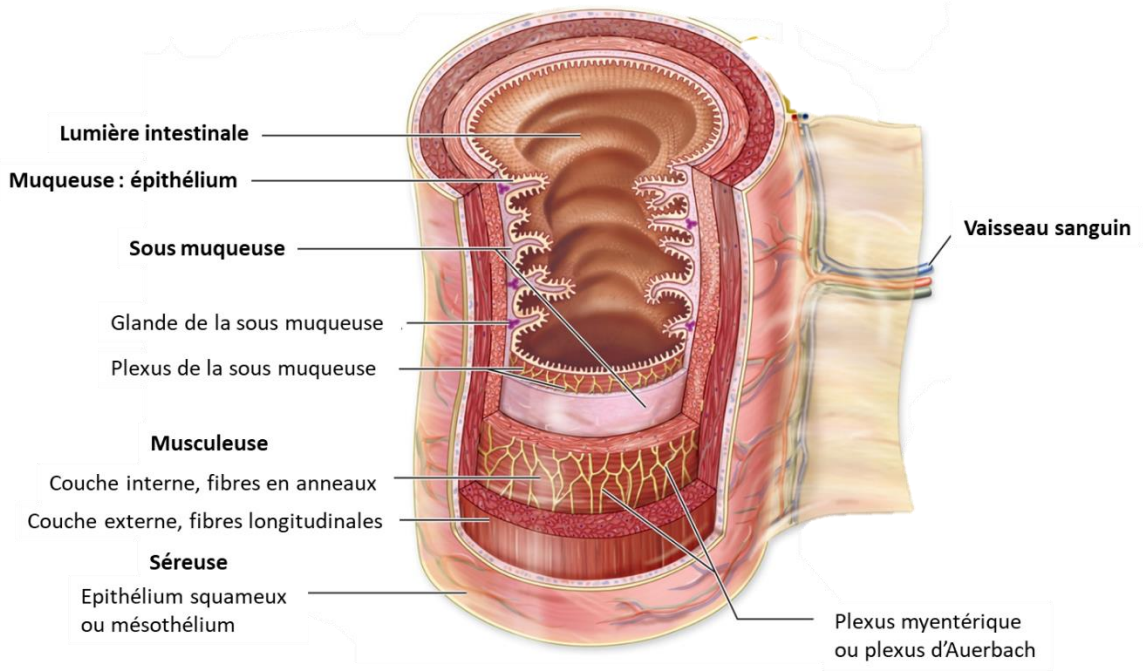


Figure 11 : Les différentes couches cellulaires de l'intestin grêle
Tout le long de l'intestin, les principales couches cellulaires de l'intestin grêle sont la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculeuse et la séreuse. Un système de circulation sanguine et lymphatique traverse l'ensemble de ces couches (Adapté d'après Biologie, 2014, Editions De Boeck)

La prolifération cellulaire se fait dans les cryptes et la différenciation se fait des cryptes vers le sommet de la villosité (Figure 12 et Figure 13). Tous les types cellulaires qui constituent l'épithélium dérivent des cellules souches intestinales des cryptes (**CBC** : *crypt base columnar cells*). La prolifération cellulaire est régulée par les nutriments et notamment par les lipides (Buts et al. 1990; Petit et al. 2007). En se divisant, les CBC donnent d'abord naissance à des cellules progénitrices qui prolifèrent puis se différencient en différents types cellulaires (voir aussi Tableau 6 p.70) :

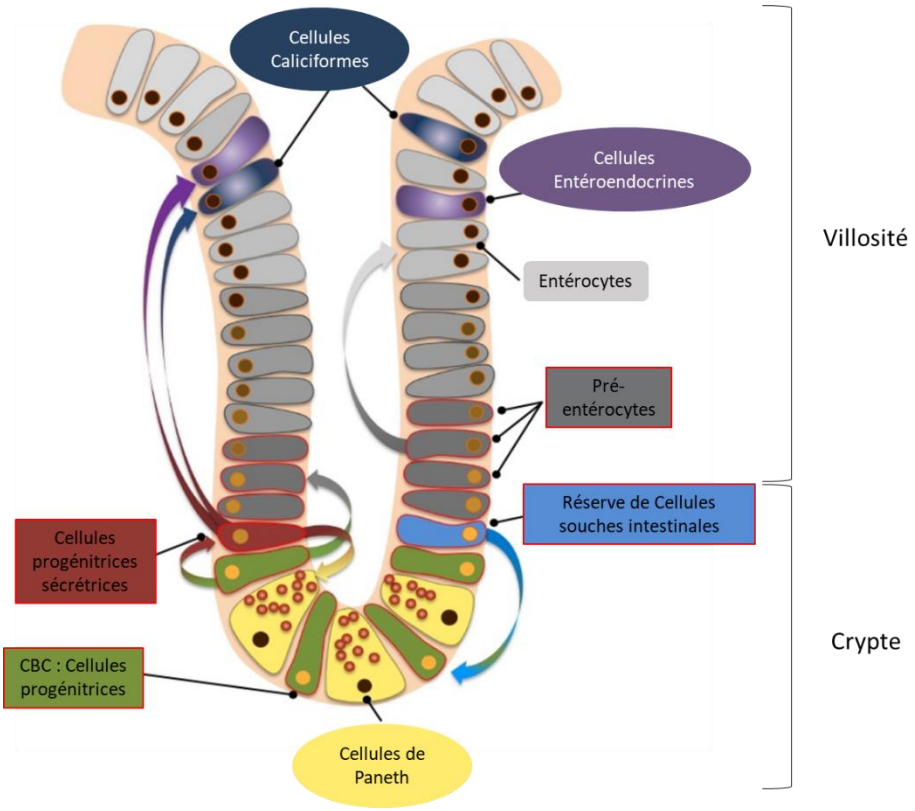


Figure 12 : Schéma de localisation des différents types cellulaires de l'épithélium intestinal.
Tous les types cellulaires dérivent des cellules progénitrices situées dans les cryptes (CBC, en vert). Leur différenciation vers le sommet de la villosité aboutit d'abord à la formation de cellules progénitrices sécrétrices (rouge) ou de pré-entérocytes (gris) ; leur différenciation vers la crypte aboutit à la formation de cellules de Paneth (jaune). Les CBC dérivent elles-mêmes des cellules souches intestinales (bleu). En encadré droit : cellules progénitrices, en encadré rond : cellules différenciées. Voir aussi Figure 13 et Tableau 6.
(Adapté d'après Yousefi et al 2017).

Les **cellules de Paneth** migrent vers la base de la crypte tandis que les autres se différencient et migrent vers l'extrémité de la villosité où elles finiront exfoliées (Crosnier, Stamataki, and Lewis 2006; Yousefi, Li, and Lengner 2017). Les cellules de Paneth contrôlent la différenciation cellulaire en sécrétant des facteurs de croissance, mais elles sont également capables de sécréter des peptides antimicrobiens comme les α-défensines (ou cryptidines), le lysozyme, ou encore RegIIIγ, dans la lumière intestinale (Ayabe et al. 2000; Hooper 2015).

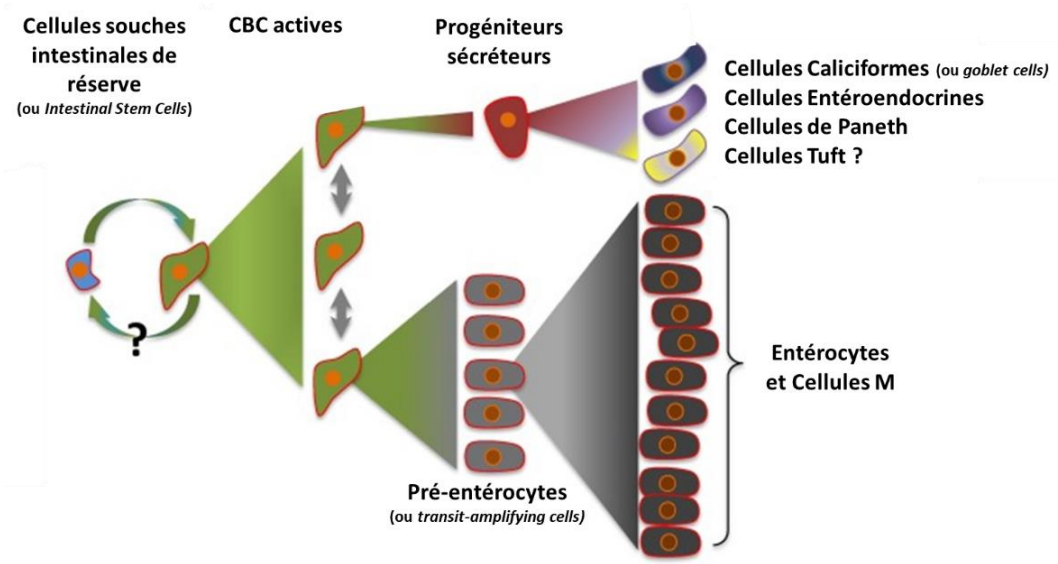


Figure 13 : Schéma de différenciation des différents types cellulaires de l'épithélium intestinal.
Tous les types cellulaires dérivent des cellules progénitrices situées dans les cryptes (CBC, en vert). Les cellules sécrétrices (caliciformes, entéroendocrines, de Paneth et probablement les *tuft*) dérivent des cellules progénitrices sécrétrices ; les autres cellules (entérocytes et cellules M) dérivent de pré-entérocytes. Voir aussi Figure 12 et Tableau 6. (Adapté d'après Yousefi et al 2017)

Parmi les cellules matures, les **entérocytes** sont les principales cellules épithéliales intestinales puisqu'elles représentent à elles seules plus de 90% de la population cellulaire épithéliale. Leur pôle apical caractéristique forme des microvillosités qui permettent d'augmenter la surface d'absorption totale de l'épithélium. Les entérocytes assurent l'absorption de tous les nutriments. Etant les cellules majoritaires, elles assurent aussi la fonction barrière de l'intestin grâce à des jonctions serrées étanches (Tableau 6, Figure 15).

Elles sécrètent également des cytokines et des peptides anti-bactériens comme des βdéfensines et RegIIIγ en réponse à une stimulation des TLR (*toll-like receptor*), ce qui pourrait moduler l'écologie microbienne (Hooper 2015; de Wit et al. 2008). Enfin, les entérocytes peuvent assurer un transport baso-apical, notamment d'anticorps IgA.

Les **cellules entéroendocrines**, assurent la fonction intestinale endocrine en sécrétant de nombreuses hormones (Tableau 7). Bien que ces cellules soient minoritaires à l'échelle de l'épithélium intestinal, la fonction endocrine de l'intestin est primordiale à l'échelle de l'organisme (voir partie B dédiée p.70). Les **cellules *tuft*** (de l'anglais touffe) pourraient également sécréter des hormones et des cytokines et il a donc été proposé qu'elles participent aussi à la réponse immunitaire. Le rôle des cellules *tuft* n'est pas encore entièrement caractérisé et elles pourraient jouer un rôle de détection des nutriments au niveau intestinal (Gerbe, Legraverend, and Jay 2012).

Les **cellules caliciformes** (en anglais *goblet cells*), sécrètent un mucus protecteur à la surface de l'épithélium. Ce mucus, notamment grâce à la protéine MUC2, limite l'interaction des bactéries avec l'épithélium intestinal. En effet les souris KO-MUC2 présentent de sévères inflammations intestinales. Quelques études suggèrent que les cellules caliciformes puissent aussi prélever des antigènes côté apical pour les transmettre aux cellules dendritiques à leur pôle basal (Hooper 2015).

Les **cellules M** (en anglais *microfold cells*) participent également à la réponse immunitaire intestinale. Elles sont localisées principalement dans les zones de l'épithélium recouvrant les plaques de Peyer, riches en cellules immunitaires. A leur pôle basal, les cellules M forment une poche dans laquelle s'intercalent des cellules lymphoïdes. Elles sont responsables de la détection mais aussi de l'échantillonnage, par endocytose, du contenu intestinal, via notamment les TLR (*toll-like receptors).* Les cellules M permettent ainsi la transduction de l'information de la présence d'un éventuel pathogène, mais aussi son entrée dans le milieu intérieur (Corr, Gahan, and Hill 2008; Hathaway and Kraehenbuhl 2000; Owen et al. 1986).

La couche de mucus qui repose sur les microvillosités intestinales est absente de la surface des cellules M, et leurs microvillosités sont plus lâches que celles des entérocytes Figure 14.

1114 *Owen et al.*

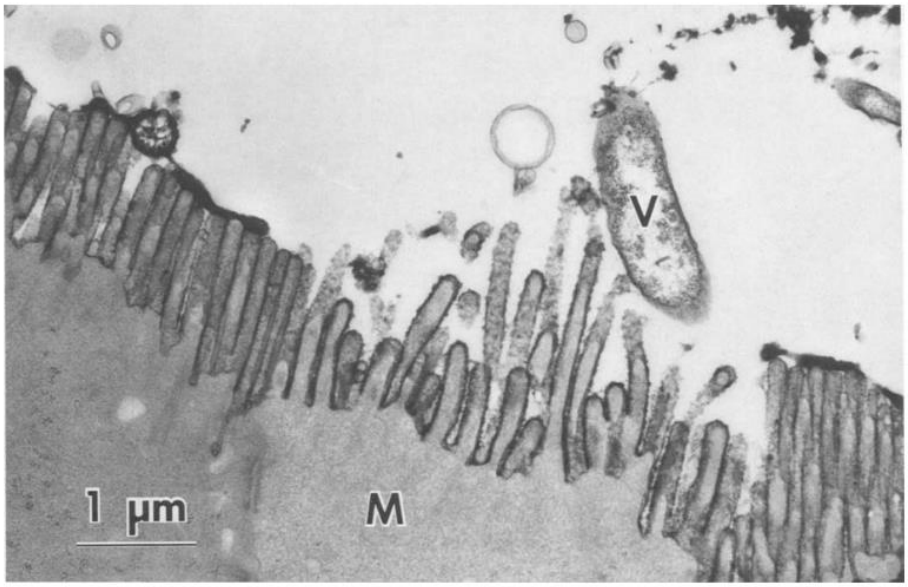


Figure 5. Staining with ruthenium red reveals a dark homogeneous coat of mucus that lies over the absorptive cell microvilli, but stops at each edge of the M cell (*M*), from which irregular branching microvilli protrude into the lumen and contact a vibrio (*V*). M cell microvilli have knobby membranes unlike the smooth membranes of absorptive cell microvilli.

Figure 14 : Image en microscopie électronique d'une cellule M dans l'épithélium intestinal.
La cellule M (marquée M) est entourée par des entérocytes qui possèdent des villosités serrées surmontées d'une fine couche de mucus (marqué ici en noir). Les villosités de la cellule M sont plus lâches et permettent l'approche et le contact des bactéries (ici du genre Vibrio, notée V). (Source : Owen et al. 1986)

Enfin, des **macrophages et des cellules dendritiques** apportés jusqu'aux villosités intestinales par les canaux lymphatiques et sanguins, peuvent aussi être recrutées dans la muqueuse. Ces cellules assureront la réponse inflammatoire (Garrett et al. 2010; Hooper 2015; Müller, Autenrieth, and Peschel 2005; Seo, Giles, and Kronenberg 2020). L'étude des sécrétions lymphatiques chez le rat a démontré que l'absorption de lipides est étroitement liée à l'activation des cellules immunitaires au niveau intestinal, ce qui pourrait en partie expliquer le lien entre l'excès de lipides et l'inflammation chronique (Ji et al. 2011).

Tableau 6 : Fonctions et localisations des types cellulaires de l'épithélium intestinal

TYPE CELLULAIRE	LOCALISATION	POURCENTAGE DE LA POPULATION CELLULAIRE	FONCTION(S)
Entérocytes	Epithélium - Villosité	90%	Absorption et barrière Sécrétion de cytokines proinflammatoires
Cellules entéroendocrines		0.4-1%	Sécrétion d'hormones (SCT, CCK, GLP1)
Cellules de Paneth	Epithélium - Crypte	<1%	Sécrétion de peptides anti microbiens (défensines, CCL20, lysozyme, PLA2)
Cellules caliciformes		5-15%	Sécrétion de mucus
Cellules *Tuft*	Epithélium - Interface crypte-villosité	0.40%	Sécrétion d'hormones ou d'interleukines ?
Cellules M	Epithélium et Plaques de Peyer	-	Echantillonnage et détection du contenu luminal, transport trans-épithélial, induction de la réponse immunitaire

B. UNE FONCTION D'ABSORPTION SELECTIVE ET COMPLEXE

La fonction la plus évidente de l'intestin est l'absorption des nutriments. On a longtemps surestimé la surface d'absorption du tractus digestif chez l'homme, en l'approximant à 250m², puis à 120m², mais une récente étude l'estime à 32m², dont 30m² uniquement sur l'intestin grêle (Helander and Fändriks 2014). Même si la mesure précise reste très difficile compte tenu de sa structure même, le grêle est néanmoins une des plus grandes surfaces d'échange du corps humain avec le poumon (80m²). Cette grande surface est possible grâce à l'organisation en villosités, ainsi qu'aux microvillosités présentes sur les entérocytes. Hors conditions pathologiques, les jonctions serrées épithéliales constituent un filtre très sélectif et seuls l'eau, les ions et les petits solutés sont absorbés par voie paracellulaire. Les nutriments sont donc absorbés par voie trans cellulaire, dans les entérocytes.

Après digestion par des enzymes spécifiques, les macronutriments hydrophiles passent la membrane apicale de l'entérocyte grâce à des transporteurs spécifiques. Ils transitent ensuite jusqu'au pôle basal, sont relargués dans les capillaires sanguins grâce à d'autres transporteurs et rejoignent directement la veine porte.

Le foie sera le premier organe touché par ces nutriments. L'absorption des glucides se fait uniquement sous forme de sucres simples, ou monosaccharides. Les polysaccharides non digestibles ou fibres (celluloses) parviendront intactes jusqu'au colon où elles seront fermentées par le microbiote ou relarguées dans les déjections. De même, les protéines sont d'abord digérées en petits peptides par de nombreuses protéases, puis absorbés dans le jéjunum. Les lipides sont des molécules très diversifiées et leur absorption, à cause de leur nature hydrophobe, est beaucoup plus complexe. Ils ne sont pas libres dans le chyme et ne sont pas libérés directement dans la veine porte. Les propriétés des lipides alimentaires et les mécanismes d'absorption sont détaillés dans le chapitre suivant.

C. UNE FONCTION ENDOCRINE PRIMORDIALE

Comme introduit précédemment, l'épithélium intestinal contient des cellules entéroendocrines capables de sécréter plusieurs hormones et incrétines : SCT, CCK, GLP-1/2, ... La sécrétion intestinale d'hormones se fait principalement en réponse à la détection de nutriments et du chyme acide au niveau de l'épithélium. De nombreuses études montrent que la sécrétion d'hormones intestinales dépend de récepteurs couplés au protéines G tels que le GPR120 (Gribble and Reimann 2019) mais le contrôle cette sécrétion n'est pas encore totalement élucidé. Par exemple, il a été montré que le CD36 est aussi impliqué dans cette détection (Sundaresan et al. 2013). Enfin, l'entrée de glucose au niveau des cellules entéroendocrines, notamment via SGLT1, déclenche aussi la sécrétion de GLP-1 et du GIP. L'ensemble des molécules sécrétées par l'intestin et ayant une fonction signal sont regroupées Tableau 7.

Réciproquement, il a été montré que certaines hormones comme GLP-2 et GLP-1 modulent l'expression du CD36 au niveau du jéjunum et ont un effet inverse sur la sécrétion de chylomicrons (Hsieh et al. 2009; Shibao et al. 2018; Sundaresan et al. 2013).

L'intestin est aussi la zone principale de synthèse de sérotonine (5-HT, 5-hydroxytryptamine) par les cellules nerveuses entérochromaffines, en réponse à la présence de glucose et d'AG dans la lumière duodénale. En période post-prandiale, la 5-HT sécrétée agit directement sur les cellules nerveuses entérales ou via la circulation sanguine. Au niveau intestinal, la 5-HT contrôle le péristaltisme et la sécrétion d'acides biliaires indépendamment de la CCK ; au niveau neuronal, la 5-HT inhibe la prise alimentaire. Enfin, la 5-HT circulante augmente également le stockage de lipides dans le tissu adipeux et le foie (Watanabe, Rose, and Aso 2011; Yabut et al. 2019).

Tableau 7 : Molécules signal sécrétées par l'intestin et leurs fonctions
L'intestin sécrète à la fois des hormones, des incrétines et des molécules ayant une fonction de signalisation. L'ensemble de ces molécules sont regroupées sous le terme de molécules signal, ici listées selon la portion d'intestin dans laquelle elles sont sécrétées.
AG : acides gras ; H+ : protons ; AB : acides biliaires ; LPL : lipoprotein lipase
(Données : Chey et al. 1970; Gribble and Reimann 2019)

INTESTIN	MOLECULE SIGNAL		DECLENCHEURS DE LA SECRETION	FONCTION (S)
PROXIMAL	GHRL	ghréline	absence de chyme dans l'estomac	Orexigène, Impliquée dans le système de récompense, augmente la motilité gastrique, inhibe les effets de la CCK
	SCT	sécrétine	AG et H+	Stimule les sécrétions pancréatiques
	CCK	cholécystokinine	AG	Satiétogène, Stimule les sécrétions biliaires et pancréatiques, Retarde la vidange gastrique
	GIP	gastric inhibitory peptide	AG, glucose	Inhibe la vidange gastrique, augmente la lipogenèse, active la LPL
	OEA	oleoyléthanolamide	AG	Satiétogène, Influence la sécrétion de chylomicrons, Active PPARα
	5-HT	sérotonine	AG et glucose	Satiétogène, Stimule les sécrétions biliaires, Contrôle le péristaltisme
	GLP-1/2	glucagon-like peptide 1/2	AG, glucose	Satiétogène, stimule la sécrétion d'insuline, Influence la sécrétion de chylomicrons
DISTAL	PYY	*peptide tyrosin tyrosin*	CCK, AG, AB, glucose	Satiétogène, Participe au frein iléal

Enfin, en réponse à l'ingestion d'acide oléique (OA), l'intestin sécrète aussi de l'oleoyléthanolamide (OEA). Il a été montré que l'OEA sécrété par l'intestin diminue la prise alimentaire et module la synthèse de protéines clés de la formation de chylomicrons (Guijarro et al. 2010; Pan, Schwartz, and Hussain 2018; Schwartz et al. 2008). Cette sécrétion pourrait dépendre du CD36 (Schwartz et al. 2008). L'OEA est donc une molécule signal sécrétée par l'intestin.

D. UNE BARRIERE ETANCHE ET SELECTIVE

En conditions physiologiques normales, la barrière épithéliale intestinale empêche le passage paracellulaire de molécules de taille supérieure à 3kDa. Plusieurs types de jonctions cellulaires permettent d'assurer l'étanchéité entre les cellules épithéliales intestinales : les desmosomes, les jonctions serrées, et les jonctions adhérentes. Elles permettent à la fois de créer une barrière entre la lumière et le milieu physiologique, mais aussi de créer un continuum et donc une coordination entre les cellules de l'épithélium. Les jonctions cellulaires sont localisées dans des *rafts* membranaires. Les jonctions serrées se trouvent au pôle apical des cellules, ce sont les plus proches du contenu luminal. Elles sont constituées d'occludine, de claudines et de protéines de la famille JAM (*junctional adhesion molecule*). L'occludine est reliée aux protéines ZO-1,2,3 (*zonula occludens-1,2,3)*, qui stabilisent la jonction à la membrane (Figure 15).

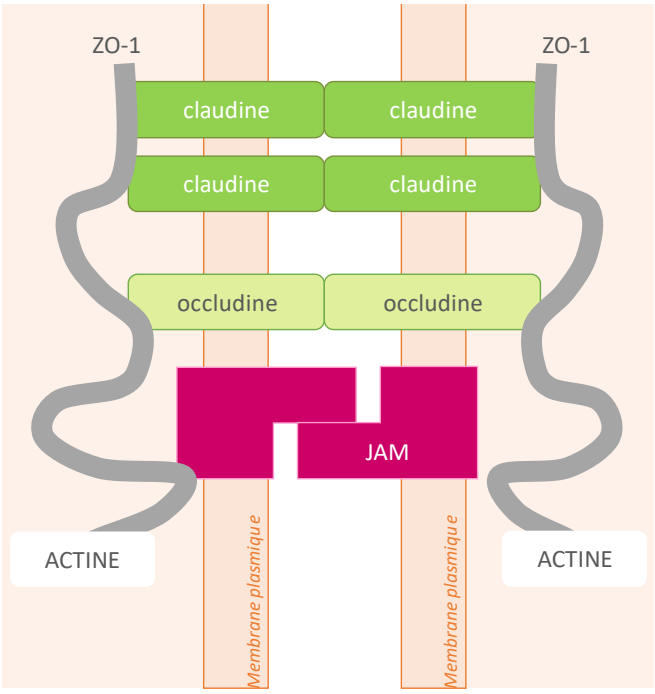


Figure 15 : Schéma d'une jonction serrée de l'épithélium intestinal.
Les jonctions serrées sont les jonctions cellulaires les plus apicales des cellules épithéliales intestinales. Les principales protéines les constituant sont : la claudine, l'occludine, les ZO (*zonula occludens)* et les JAM (*junctional adhesion molecule).* (Adapté d'après : Ducarouge, 2006 et Lee et al, 2018)

Comme évoqué dans les chapitres précédents, l'intégrité et donc l'efficacité de la barrière intestinale est altérée en cas d'obésité. Cette altération est associée à une diminution de ZO-1 mais aussi à une dysbiose du microbiote. Par ailleurs, l'infusion de lipopolysaccharides d'origine bactérienne (LPS) déclenche également une altération de la barrière intestinale. Or, les bactéries Gram- du microbiote, porteuses de LPS, sont augmentées en cas d'obésité. L'augmentation de la perméabilité intestinale pourrait donc être une conséquence de l'augmentation de LPS bactérien dans la lumière intestinale (Genser et al. 2018; Guo et al. 2013; Lee, Moon, and Kim 2018; S. Wu et al. 2020).

L'absorption intestinale de lipides pourrait également moduler la perméabilité de façon transitoire et physiologique, induisant une réponse inflammatoire aussi transitoire dépendante de IL1β (Ji et al. 2011). Cette réponse *via* IL1β serait nécessaire à la réparation de la barrière (Ji et al. 2011). De façon intéressante, des études sur le modèle CD36-/- montrent que le CD36 intestinal est nécessaire à la fois à la réponse inflammatoire mais aussi au maintien de l'intégrité de la barrière intestinale (Cifarelli et al. 2016; Cifarelli and Abumrad 2018; Traynard 2014; Zoccal et al. 2018).

Notons aussi que, indépendamment de l'état des jonctions serrées, les cellules M de l'épithélium ont la capacité d'internaliser des composés de la lumière intestinale (pôle apical) vers le milieu intérieur (pôle basal). Cette transcytose peut concerner toutes sortes de composés et même des microorganismes entiers, par pinocytose, phagocytose ou endocytose. La succession de l'endocytose au pôle apical, du transport vers l'endosome et de l'exocytose au pôle basal pourrait ne prendre que 10 minutes (Corr et al. 2008; Hathaway and Kraehenbuhl 2000). Ainsi, les cellules M et les entérocytes de l'épithélium intestinal garantissent à la fois un rôle de barrière et de filtre, assurant une perméabilité sélective et contrôlée. Néanmoins, l'intégrité de la barrière intestinale aux pathogènes dépend aussi de leur mobilité à travers le mucus, de la réponse inflammatoire initiée et de la composition microbienne.

E. UNE COLLABORATION ETROITE AVEC LE MICROBIOTE INTESTINAL

Le long de l'axe gastro-colique, la densité et la variété du microbiote intestinal est croissante (Figure 10 p.63). On estime que plus de 400 espèces bactériennes séjournent dans la lumière intestinale. Le côlon étant le plus dense en microorganismes, encore peu d'études se sont attachées à décrire la composition du microbiote duodénal, jéjunal, ou iléal. L'intestin grêle abrite néanmoins entre 10^3 et 10^6 bactéries vivantes par mL. Le microbiote de l'ensemble de l'intestin est ainsi le plus important des microbiotes de l'organisme. La composition du microbiote intestinal est très diversifiée et variable, mais deux *phyla* sont décrits comme majoritaires dans la littérature : les *Firmicutes* (majoritairement Gram+) qui représentent 60 à 80% de la population, et les *Bacteroidetes* (Gram-) qui représentent 20 à 40% de la population. D'autres *phyla* minoritaires comme les *Actinobacteria* (Gram+ et Gram-), *Proteobacteria* (Gram-), ou les *Tenericutes* ont aussi été décrits dans le microbiote murin et humain (Devaraj, Hemarajata, and Versalovic 2013; Jian et al. 2020; Sonnenburg and Bäckhed 2016). Les autres unicellulaires ne représenteraient qu'une part infime de la population intestinale (Lin et al. 2020).

Le microbiote est une source importante de métabolites et d'enzymes. Il assure l'hydrolyse de composés non digestibles, coopère à la digestion de nutriments, participe à la synthèse de vitamines (K, B12, B8), et permet la synthèse d'AGCC (butyrate, propionate). Les AGCC stimulent la sécrétion sanguine d'un inhibiteur des lipases, l'ANGPTL-4 (*angiopoietin-like 4*). Aussi appelé FIAF (*fasting-induced adipose factor*), il inhibe à la fois la lipase pancréatique et la LPL (*lipoprotein lipase*) (Bäckhed et al. 2004). Le microbiote intestinal pourrait donc, indirectement, moduler la digestion des lipides mais aussi leur métabolisme après l'absorption (Alex et al. 2013; Aronsson et al. 2010; Mattijssen et al. 2013).

Réciproquement, le microbiote intestinal est influençable par les conditions physiologiques de l'hôte et notamment par l'activité physique, par certaines maladies, dont l'obésité, mais aussi par la composition en lipides du régime alimentaire (Bauer et al. 2018; Janssen and Kersten 2017; Raza et al. 2017). Par exemple, une augmentation des lipides, notamment des AGS, dans l'alimentation habituelle augmente la proportion des *Bacteroidetes* (Gram-).

Comme dit précédemment, certains LPS sont pro-inflammatoires et peuvent déclencher une réponse immunitaire localisée, voire, en cas de perméabilité épithéliale, passer dans la circulation sanguine et déclencher une inflammation bas-bruit chronique (Cani, Amar, et al. 2007; Hersoug et al. 2018).

Les expériences de notre équipe sur le modèle murin CD36-/- ont démontré une élévation de l'endotoxémie en régime hyperlipidique (Tran 2011; Traynard 2014). De plus, il a été montré que dans les macrophages, le CD36 peut interagir avec certaines bactéries, probablement via les TLR (Castleman, Febbraio, and Hall 2015; Hoebe et al. 2005). Le CD36 des cellules épithéliales intestinales (IEC) pourrait donc également interagir avec le microbiote et moduler son écologie.

Enfin, il a été mis en évidence que le ralentissement de la vidange gastrique, des altérations morphologiques ou encore le syndrome *stagnant loop* après une chirurgie bariatrique peuvent induire une maladie appelée SIBO (*small-intestinal bacterial overgrowth*). Le SIBO est caractérisé par une augmentation du nombre de bactéries dans le jéjunum ($>10^5$ CFU/mL) et par une la présence d'espèces traditionnellement observées dans le côlon (davantage anaérobie). En France, les méthodes de diagnostic et de traitement de cette maladie sont encore très peu connus du corps médical et davantage d'études sont nécessaires pour aider les patients. Le SIBO a été décrit chez des individus obèses, avec une augmentation majoritairement des bactéries Gram-, ce qui pourrait aussi expliquer l'augmentation de LPS (Lema et al. 2020; Moreira et al. 2012). L'augmentation de bactéries Gram+ et de la population fongique ont aussi été décrites, regroupées sous le terme de SIFO.

Ainsi, la grande diversité de fonctions de l'intestin grêle fait de lui un organe au centre des dérégulations métaboliques associées à l'obésité. En outre, nous avons vu que l'impact métabolique des nutriments, au-delà de leur valeur strictement nutritionnelle, est médié par l'intestin. Par exemple, les lipides peuvent déclencher une endotoxémie, une dysbiose, une perméabilité intestinale.

Néanmoins, les lipides sont des macronutriments qui assurent de nombreuses fonctions essentielles au bon fonctionnement de l'organisme. Quels sont les apports nutritionnels recommandés en lipides ? Comment sont-ils absorbés et quel est le lien entre leur devenir dans l'organisme et les complications métaboliques associées à l'obésité ? Dans le prochain chapitre de cette introduction, de brefs rappels biochimiques et des données physiologiques sont donnés afin de répondre à ces questions.

Chapitre 3

LES LIPIDES ALIMENTAIRES ET LEUR DEVENIR

A. DES MOLECULES DIVERSIFIEES

Les lipides sont une vaste catégorie de molécules hydrophobes ou amphiphiles. Dans l'alimentation, les lipides se trouvent très majoritairement sous forme de triglycérides (à 95%), le reste étant des phospholipides (4.5%) ou des stérols (0.5%). En mesurant les pertes fécales en lipides, on estime que le taux de digestibilité global des lipides est d'environ 95%. Les triglycérides (TG) sont constitués d'une molécule de glycérol et de 3 acides carboxyliques appelés acides gras (AG). Chaque AG est lié par une liaison ester au squelette glycérol en position sn1, sn2 ou sn3 (Figure 16). La composition en AG d'un TG varie notamment selon son origine.

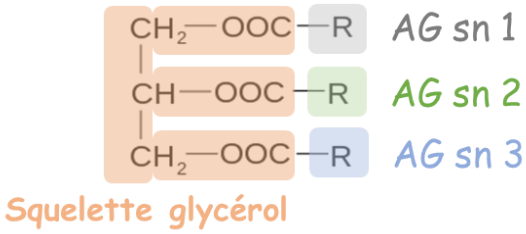


Figure 16 : Schéma structurel d'un triglycéride

Les AG sont différenciés selon la longueur de leur chaine carbonée, leur nombre d'insaturations (doubles liaisons) et la position des insaturations (Figure 17)(Tableau 8). Les AG mono insaturés (AGMI) et poly insaturés (AGPI) sont ensuite regroupés selon la position de leur première insaturation en partant de l'extrémité méthyle.

Tableau 8 : Nomenclature des acides gras

CRITERE		NOMENCLATURE	EXEMPLE
Nombre de carbones	<8	AGCC ou volatils	Acide Butyrique C4:0
	8 - 14	AGCM	Acide Laurique C12:0
	>14	AGCL	Acide αLinolénique C18:2 n-3 (ALA)
Nombre d'insaturations	0	AGS	Acide Palmitique C16:0 (PA)
	1	AGMI	Acide Trans-Vaccénique C18:1 n-7
	>1	AGPI	Acide Eicosapentaénoïque C20:5 n-3 (EPA)
Position de la 1e insaturation	n-3	ω3	Acide Docosahexahénoïque C22:6 n-3 (DHA)
	n-6	ω6	Acide Linoléique C18:2 n-6 (LA)
	n-9	ω9	Acide Oléique C18:1 n-9 (OA)

Comme pour tous les alcènes, les AG mono ou poly insaturés peuvent exister en isomères trans et cis. Cette configuration des atomes de carbone de la double liaison est également prise en compte dans la nomenclature officielle : par exemple l'acide oléique (OA) est un AG-cis (C18 :1 cis-9) tandis que l'acide trans-vaccénique est un AG-trans (C18 :1 trans-7).

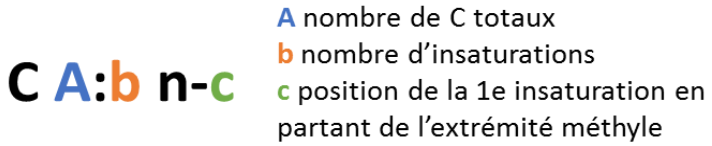


Figure 17 : Notation universelle des acides gras

B. UN ROLE CLE DANS LES FONCTIONS FONDAMENTALES

a. Energie

Comme vu précédemment, dans l'organisme, les lipides sont stockés sous forme de triglycérides (TG) dans des gouttelettes lipidiques au niveau du tissu adipeux. La dégradation oxydative produit 9 kcal/g de lipides, ce qui fait des lipides la classe de nutriments la plus dense en énergie.

Les AG retrouvés au niveau du tissu adipeux blanc sont très majoritairement d'origine alimentaire (Bickerton et al. 2007). En période post-prandiale, la LPL (*lipoprotein lipase*) exprimée dans le tissu adipeux hydrolyse les TG circulants en AG qui pénètrent dans l'adipocyte et sont ensuite réestérifiés en TG. Au contraire, en cas de jeune ou d'exercice, en réponse aux hormones lipolytiques (adrénaline, glucagon, noradrénaline), les TG sont hydrolysés en AG et glycérol par l'action successive de l'ATGL (*adipose triglyceride lipase*), l'HSL (*hormono-sensitive lipase*) et la MGL (*monoglyceride lipase*). Les AG libérés sont ensuite transportés dans le sang par l'albumine jusqu'au foie et au muscle.

Une fois dans le cytoplasme des cellules cibles, les AG sont activés en Acyl-CoA dans les membranes de la mitochondrie, puis en Acétyl-CoA via la β-oxydation dans la matrice mitochondriale. L'Acétyl-CoA permet la synthèse d'ATP via le cycle de Krebs, ou la synthèse de glucose via la néoglucogenèse hépatique. Le glycérol intervient également dans la néoglucogenèse (Gregor and Hotamisligil 2011; Vegiopoulos, Rohm, and Herzig 2017).

Si la néoglucogenèse est limitée ou si le cycle de Krebs est dépassé, les AG peuvent aussi être intégrés dans la voie de la cétogenèse qui aboutit à la formation de corps cétoniques (Cahill 1970).

b. Structure

Les lipides ont également un rôle fondamental dans la structure des membranes cellulaires et des organites. La longueur et le degré d'insaturations des AG conditionne la fluidité des membranes : plus les membranes sont riches en AGS, plus elles sont rigides ; plus elles sont riches en AGI, plus elles sont souples. De même, les AG-trans ont une température de fusion plus élevée que les AG-cis et abaissent donc la fluidité membranaire. La structure des *rafts*, impliqués dans la signalisation cellulaire, dépend aussi directement de la composition membranaire. Les *rafts* sont des microdomaines membranaires constitués de phospholipides, de sphingolipides, de cholestérol ainsi que de protéines couplées aux protéines G ou encore de récepteurs tels que le CD36. La composition membranaire module donc à la fois la courbure des membranes et leur fluidité, ce qui impacte directement les fonctions cellulaires (Harayama and Riezman 2018). Ainsi, il a été montré que la réponse à l'insuline est directement impactée par la composition des membranes en AG (Harayama and Riezman 2018; Hulbert et al. 2005).

En conditions physiologiques normales, les proportions d'AG saturés et insaturés (environ 50%) sont donc contrôlées et relativement stables dans les membranes cellulaires, mais leur composition en AGPI ω3, AGPI ω6 et cholestérol, dépend davantage du régime alimentaire (Dannenberger et al. 2007; Harayama and Riezman 2018; Otten, Iaizzo, and Eichinger 1997). Enfin, la composition en AG du tissu adipeux et notamment en ω3 reflète la prise alimentaire (Marckmann 1999).

c. Signalisation et médiation de l'inflammation

Plusieurs cytokines et hormones sont des dérivés des lipides. Par exemple, l'EPA, le DHA et l'ARA sont les précurseurs de plusieurs médiateurs oxygénés (prostaglandines, résolvines, leucotriènes). Ces médiateurs oxygénés sont impliqués dans la vaso-constriction, l'agrégation plaquettaire et la réaction inflammatoire (Weylandt et al. 2012).

Les dérivés des ω3 (neuro-protectine D1, prostaglandines D3 et I3, résolvines) sont plutôt anti-inflammatoires et les dérivés des ω6 (prostaglandine I2, thromboxane A2) sont plutôt pro-inflammatoires. L'équilibre alimentaire entre ω3 et ω6 est donc primordial, nous y reviendront. Néanmoins, il a été démontré que les ω3 peuvent s'avérer délétères dans des septicémies associées aux LPS bactériens. Ceci pourrait s'expliquer par un impact sur le microbiote, ou encore par une limitation de la réponse inflammatoire en cas de supplémentation en ω3 (Ghosh et al. 2013; Matsunaga et al. 2008).

Les AGS, eux, sont plutôt pro-inflammatoires (Yanchun Li et al. 2018; Ono-Moore, Blackburn, and Adams 2018). Il a été démontré qu'une forte consommation en AGS modifie le microbiote intestinal, déclenche l'association du complexe protéique CD14/TLR4/MD2 ou du complexe CD36/TLR4/TLR6 et active les inflammasomes, probablement de façon indirecte (Rocha et al. 2016).

Le caractère pro-inflammatoire des lipides pourrait aussi résulter de leur accumulation dans les macrophages : les AGS seraient préférentiellement accumulés par rapport aux AGMI ou AGPI, et favoriseraient davantage la formation de cellules spumeuses (De Pascale et al. 2006).

Les AG sont aussi capables de se lier directement à des récepteurs et de déclencher des réponses cellulaires. Par exemple, les AGLC présents dans l'alimentation sont des ligands de GPR120 et déclenchent la sécrétion de GLP1 (*glucagon-like-peptide 1*) et de cholécystokinine (CCK) par les cellules entéroendocrines intestinales. GPR120 est d'ailleurs aussi connu comme un senseur d'AGLC ω3 au niveau des macrophages, ce qui explique également les effets anti-inflammatoires des AGLC ω3 (Talukdar, Olefsky, and Osborn 2011).

d. Expression génétique et modifications post-traductionnelles

Les AG peuvent également moduler l'expression des gènes en se liant à différents facteurs de transcription tels que les PPAR (*peroxisome proliferator activated receptor*) (Nakamura, Yudell, and Loor 2014). Les PPAR se lient à l'ADN sur les promoteurs des gènes cibles, au niveau des éléments de réponse au PPAR (PPRE). Cette fonction des AG a des conséquences physiologiques importantes puisque les PPAR régulent de nombreux phénomènes métaboliques (β-oxydation, cétogenèse, captage des lipides, lipolyse au niveau du tissu adipeux, activité de la LPL ou encore sécrétion des facteurs de croissance) et contrôlent l'inflammation (Mandard et al. 2004; Maréchal et al. 2018). L'expression des différents isoformes des PPAR dépend des tissus : PPARα principalement au niveau hépatique PPARγ au niveau du tissu adipeux, et PPARβ/δ au niveau musculaire mais il est plutôt ubiquitaire.

Les AG participent aussi aux modifications co- ou post-traductionnelles des protéines, par des liaisons amides, ester ou thioester. Par exemple, la myristoylation des protéines (liaison amine avec l'AG myristique) permet l'ancrage dans la membrane mais aussi l'adressage à la mitochondrie de certaines protéines ; la palmitoylation (liaison thioester avec l'AG palmitique) permet l'ancrage des protéines dans les rafts (Ezanno et al. 2013).

En dehors de leur rôle de source d'énergie, les lipides alimentaires jouent donc un rôle primordial dans l'homéostasie énergétique et dans les fonctions fondamentales de l'organisme, mais aussi dans la régulation de l'inflammation et dans les mécanismes de développement du tissu adipeux, paramètres particulièrement dérégulés en cas d'obésité. Ces fonctions primordiales justifient le besoin d'apports alimentaires suffisants en AG alimentaires. Et le fait qu'ils possèdent des effets parfois opposés justifie un équilibre dans leur consommation.

C. La consommation de lipides en France

Puisque les lipides sont impliqués dans de nombreuses fonctions fondamentales de l'organisme, leur consommation est particulièrement surveillée. D'après la dernière étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires publiée en 2017 (INCA3, ANSES 2017), les lipides représentent 33.7% des apports énergétiques des adultes français (n= 2121 adultes de 18 à 79 ans) (Figure 18).

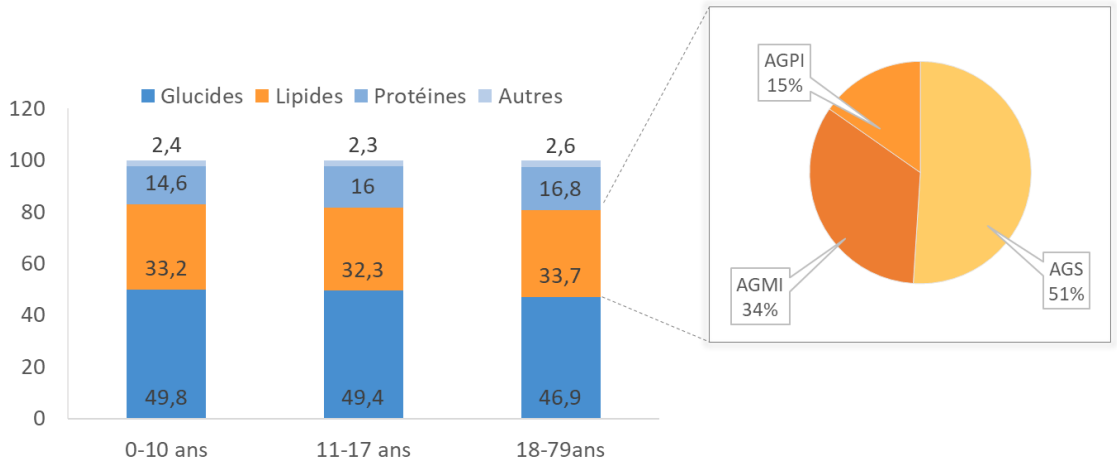


Figure 18 : Part des macronutriments et des types d'acides gras dans l'apport énergétique des français et françaises
Quel que soit l'âge, près d'un tiers de l'apport énergétique total des français (hors alcool) est assuré par les lipides. La catégorie « autres » rassemble les acides organiques et les fibres. Au sein de la catégorie des lipides, la répartition des acides gras consommés entre les saturés (AGS), mono-insaturés (AGMI) et poly-insaturés (AGPI) est stable quel que soit l'âge et donnée ici pour les adultes (voir aussi Tableau 3 et Figure 19). (Données : INCA3, ANSES 2017, n=2121)

D'un point de vue nutritionnel, on distingue 3 catégories d'AG (voir Annexe 10) :

- **Les 3 AG indispensables ou précurseurs**, qui doivent être apportés par l'alimentation car ils ne sont pas synthétisés par l'organisme en quantités suffisantes :
  - l'acide linoléique LA (C18 :2 n-6, précurseur des ω6)
  - l'acide α-linolénique ALA (C18 :3 n-3, précurseur des ω3)
  - l'acide docosahexaénoïque DHA (C22 :6 n-3)
- **L'AG conditionnellement indispensable**, qui peut être synthétisé en quantités suffisantes mais seulement si la consommation en précurseurs est suffisante :
  - l'acide eicosapentaénoïque EPA (C20 :5 n-3)
- **Les 4 AG essentiels**, qui regroupent les deux catégories précédentes

Le LA est présent notamment dans l'huile de colza et dans l'huile d'arachide ; l'ALA est présent dans les graines de lin ou de chia ; le DHA est présent dans les poissons gras (maquereau, sardine, saumon) et en moindre mesure dans le jaune d'œuf selon l'alimentation de la poule (Ciqual.anses.fr 2017). En comparant les résultats de l'étude INCA3 et les ANC 2010 (Tableau 9), on peut voir que globalement la consommation française actuelle de lipides est proche des recommandations, mais déficitaire en AG essentiels et excédentaire en AG saturés (Legrand 2013).

D'après INCA3, les apports en DHA et EPA sont en dessous des recommandations et inégaux selon les catégories socio-professionnelles (significativement plus élevés chez les cadres que chez les retraités ou les ouvriers).

Enfin, de nombreuses relations convaincantes entre les maladies cardio-vasculaires et un excès d'AG-trans ont incité les différents organismes européens et mondiaux à recommander que leur consommation soit la plus basse possible (EFSA 2010; FAO/WHO 2010). Les consommations en AG-trans ne sont plus mesurées en France depuis INCA1 (1999).

Tableau 9 : Comparaison des Apports Nutritionnels Conseillés (2010) pour les différents AG avec la consommation actuelle.
Les Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) sont donnés en pourcentage de l'apport énergétique journalier (% AE) ou en mg/j. Les valeurs d'ANC sont données pour des femmes et des hommes adultes consommant 2000 kcal/j, et la consommation moyenne des adultes français d'après INCA3 est de 2114 kcal/j. La synthèse endogène de l'EPA étant limitée par les apports en précurseurs des ω3, il est considéré comme AG essentiel mais non indispensable. Les consommations en AG-trans ne sont plus mesurées en France depuis 1999 (INCA1) et aucune recommandation n'a été donnée depuis 2010. En rouge figurent les valeurs pour lesquelles la consommation actuelle n'est pas en accord avec les ANC. (Données : FAO/WHO 2010 ; EFSA 2010 ; Legrand 2013 ; INCA3, ANSES 2017)

Acide Gras				ANC 2010 (% AE journalier ou mg/j)	Consommation moyenne des français (INCA3, 2017)	
Indispensables	*Essentiels*	LA C18:2 n-6	Linoléique	4%	3.15%	7.0 g/j
Indispensables	*Essentiels*	ALA C18:3 n-3	α-linoléique	1%	0.43%	1.0 g/j
Indispensables	*Essentiels*	DHA C22:6 n-3	Docosahexaénoique	250mg/j	169.2mg/j	
Non Indispensables	*Essentiels*	EPA C20:5 n-3	Eicosapentaénoique	250mg/j	117.3mg/j	
Non Indispensables	*Non essentiels*	C12:0	Laurique + Myristique + Palmitique	≤ 8%	8.84%	20 g/j
Non Indispensables	*Non essentiels*	C14:0				
Non Indispensables	*Non essentiels*	C16:0				
Non Indispensables	*Non essentiels*	AGS totaux		≤ 12%	14.20%	32.4 g/j
Non Indispensables	*Non essentiels*	OA C18:1 n-9	Oléique	15-20%	9.60%	21.7 g/j
Non Indispensables	*Non essentiels*	AG trans totaux (EFSA 2010, FAO/WHO 2010)		aussi bas que possible OU ≤1%	1.3% (INCA1)	-
LIPIDES TOTAUX				**35-40%**	**33.70%**	**76.2 g/j**

Les AGS, consommés en léger excès par rapport aux recommandations d'après INCA3, proviennent surtout des produits laitiers (24%) puis des « viande, poisson, œufs » (19%) ; tandis que les apports en EPA et DHA, insuffisants, proviennent pour une très grande majorité aussi de la catégorie « viande, poisson, œufs » mais surtout des poissons (58% pour EPA et 67% pour DHA), et des crustacés et mollusques (6,0% pour EPA et 3,0% pour DHA) (Figure 19).

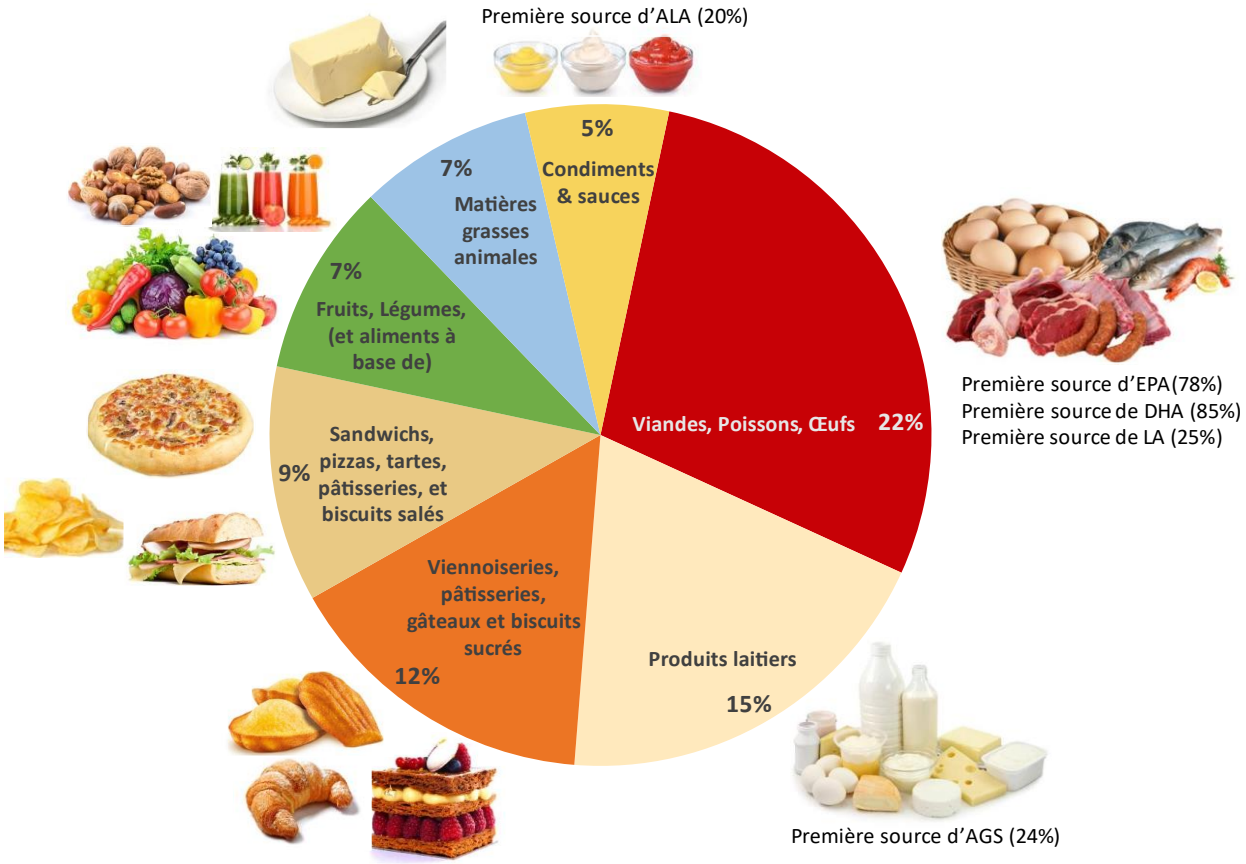


Figure 19 : Graphique de la contribution des principaux groupes d'aliments dans l'apport de lipides alimentaires en France
Ces valeurs sont données pour des adultes (18-79 ans) et arrondies à l'entier. L'ensemble des 7 catégories représentées explique 73% de l'apport de lipides alimentaires, les autres catégories non figurées ne dépassant pas 3.6% de l'apport chacune. Dans la consommation française, il existe une grande diversité de sources de lipides alimentaires. Mais les apports en différents acides gras ne sont pas assurés de façon égale par chacune de ces catégories (Données : INCA3, ANSES 2017, n=2121)

Les AG-trans naturels trouvés dans l'alimentation proviennent surtout de la transformation bactérienne par les ruminants et se retrouvent dans leur viande et leur lait (bœuf, vache, mouton, chèvre). Des AGPI-trans peuvent aussi provenir d'une transformation (friture, chauffage, hydrogénation industrielle). L'hydrogénation des AGPI permet en effet de les rendre moins sensibles à l'oxydation (rancissement) et donc d'augmenter le temps de conservation des produits. Ce procédé concerne surtout les viennoiseries, les pizzas et les pâtes préparées (ANSES 2014).

D. LA DETECTION ORALE DES LIPIDES

a. Rappels sur la détection du goût

Les lipides alimentaires sont détectés par l'organisme dès la sphère orale. Ce qui est communément appelé le goût d'un aliment au sens culinaire dépend en fait de trois systèmes sensoriels distincts : gustatif, olfactif et trigéminal (Figure 20). Le goût, au sens scientifique, repose sur la capacité à détecter et à différencier un type de molécule grâce à des récepteurs spécifiques situés sur des cellules gustatives. Le système olfactif, lui, permet la détection de millions de molécules sans récepteurs spécifiques, tandis que le système trigéminal permet la détection de sensations, par des récepteurs spécifiques. L'ensemble de cette détection orale déclenche une réponse du système nerveux central puis une réponse physiologique.

Figure 20 : Les trois systèmes impliqués dans la détection orale des aliments
Selon le système impliqué dans la détection orale des aliments, il peut exister des récepteurs spécifiques ou non. (Source : www2.dijon.inrae.fr/csga)

La détection du goût chez l'homme et le rongeur se fait grâce à 3 types de papilles linguales : les fongiformes, les foliées, et les caliciformes (Figure 21). C'est ainsi qu'on définit aujourd'hui 6 goûts distincts : le sucré, le salé, l'acide, l'amer, l'umami et le gras (Bear, Connors, and Paradiso 2007; Laugerette et al. 2005; Loper et al. 2015). Toutes les papilles expriment l'intégralité des récepteurs gustatifs.

Même si la densité de chaque type de papilles diffère selon les zones de la langue, la célèbre cartographie de zones spécialisées dans la détection de tel ou tel goût est donc un mythe encore bien tenace. La notion de « goût du gras » a fait son apparition au début des années 2000 avec notamment la proposition de CD36 et de GPR120 comme principaux récepteurs gustatifs (Gaillard et al. 2008; Laugerette et al. 2005; Ozdener et al. 2014).

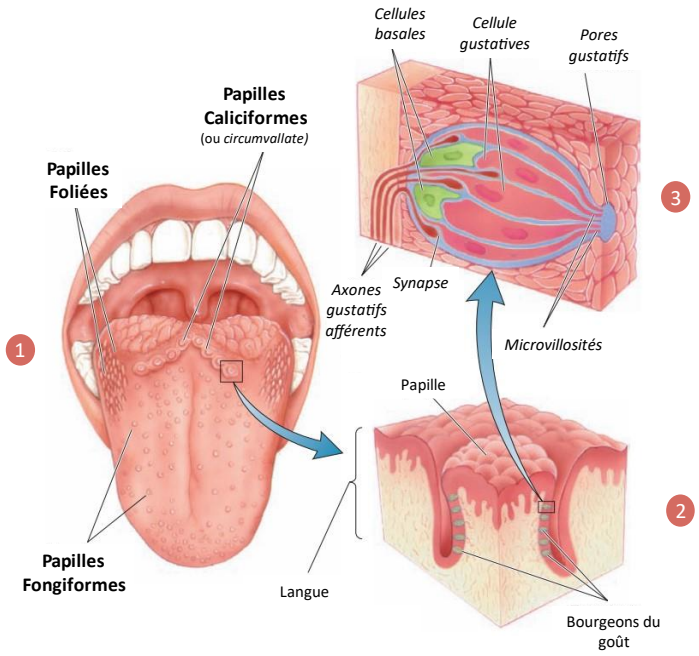


Figure 21 : Anatomie de la langue, des papilles et des bourgeons du goût, chez l'humain

1) La langue possède 3 types de papilles différentes : les papilles foliées de forme allongée et localisées sur les côtés de la langue, les papilles caliciformes qui sont les plus larges et localisées sur la partie postérieure de la langue, et les papilles fongiformes dont la forme dépend de leur localisation sur la langue. **2)** Sur chaque papille se trouvent bourgeons du goût. **3)** Chaque bourgeon du goût est constitué de plusieurs types cellulaires : des cellules gustatives qui portent les récepteurs, des cellules basales, et des neurones gustatifs afférents. La présence de microvillosités sur les cellules gustatives et leur organisation en pore facilite la détection des molécules (Adapté d'après Neuroscience, Exploring the Brain, Bear, Connors, and Paradiso, 2007).

b. Le goût du gras

La détection orale des lipides est surtout déclenchée par les AG et moins efficacement par les TG alimentaires. Ceci implique qu'il y ait, dès la cavité orale, une première digestion des TG alimentaires en AG, assurée par une lipase. Cette activité lipase est présente chez l'homme et surtout chez le rongeur (Laugerette et al. 2005; Niot and Besnard 2017; Pepino et al. 2012). Bien que peu efficace chez l'homme, ceci serait un avantage évolutif qui permet à l'organisme d'identifier rapidement les aliments riches en lipides et donc en énergie.

Plusieurs études notamment par notre équipe convergent vers un modèle de la détection des acides gras par des récepteurs spécifiques selon la longueur de la chaine.

Les AGLC sont majoritairement détectés par le CD36 (Figure 22) : en se liant au récepteur, les AGLC déclenchent une phosphorylation des SRC-PTK (*protein-tyrosine kinase)*, ce qui active la phospholipase C et aboutit à l'augmentation de la concentration intracellulaire d'ions calcium. Ceci déclenche l'exocytose de sérotonine et de noradrénaline localement, qui activent les neurones afférents des bourgeons du goût et permettent *in fine* l'identification du goût du gras (El-Yassimi et al. 2008; Gaillard et al. 2008). Au niveau oral, le récepteur CD36 joue donc un rôle primordial dans la détection des lipides alimentaires sous forme d'acides gras. Par ailleurs, cette détection linguale des lipides déclenche aussi des sécrétions bilio-pancréatiques et participe donc à l'anticipation de la digestion des lipides (Gaillard et al. 2008). Le mécanisme de détection orale du gras semble très conservé dans l'évolution puisqu'il a également été décrit récemment chez le poisson-zèbre (Liu et al. 2017).

Le goût du gras participe à la sensation de satiété, et il a été mis en évidence chez l'homme que les personnes plus sensibles au goût du gras consomment moins de nourriture riche en lipides que les personnes moins sensibles (Khan, Keast, and Khan 2020). Chez l'homme, la sensibilité au goût du gras est dépendante du niveau d'expression de CD36 dans la langue (Pepino et al. 2012), et des rats obèses présentent une diminution d'expression du CD36 lingual (Abdoul-Azize et al. 2013).

Une dérégulation du CD36 pourrait donc expliquer la différence de préférence alimentaire pour les lipides observée chez les obèses (Chevrot et al. 2013; Ozdener et al. 2014). Néanmoins, les mécanismes de détection orale par le CD36 ne semblent pas suffisants pour instaurer une préférence alimentaire (Khan et al. 2020; Sclafani, Ackroff, and Abumrad 2007), ce qui suggère l'existence d'autres mécanismes.

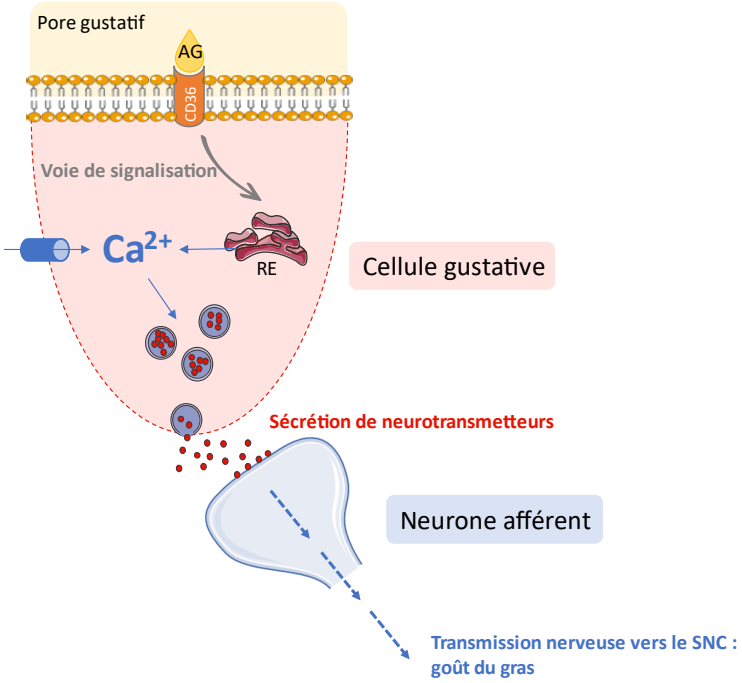


Figure 22 : Schéma de la détection orale des lipides alimentaires par le CD36
Dans les pores gustatifs, au niveau des cellules gustatives, la liaison des acides gras à longue chaine (AG) sur le CD36 active une voie de signalisation qui entraine à la fois la libération de calcium (Ca^{2+}) par le réticulum endoplasmique (RE) et son entrée du milieu extérieur. Cette augmentation de la concentration de Ca^{2+} dans le cytoplasme déclenche la sécrétion de neurotransmetteurs au niveau des synapses des neurones gustatifs afférents qui projettent vers le tronc cérébral puis vers le cortex gustatif (voir aussi Figure 21) (Sources : synthèse des auteurs cités dans cette partie).

E. LA DIGESTION DES TRIGLYCERIDES

Après ingestion, les lipides alimentaires sont encore très majoritairement sous forme de triglycérides (TG). Dans l'estomac, les TG subissent une première transformation : la digestion par dispersion mécanique (Figure 23). Des gouttelettes lipidiques d'environ 0.5 µm de diamètre sont formées. Ensuite, la lipase gastrique (active en milieu acide), réalise une première hydrolyse des TG en AG et en diglycérides (DG) (Moreau et al. 1988). Cette lipase agit préférentiellement sur les TG contenant des AGCM en position sn-3, ce qui pourrait représenter jusqu'à 30% de l'hydrolyse totale des TG alimentaires (Buttet et al. 2014). Elle est particulièrement efficace chez les nourrissons qui consomment du lait maternel (riche en AGCM).

Le bol alimentaire est ensuite déversé dans l'intestin proximal. Ce phénomène de vidange gastrique est contrôlé par le volume et la composition du repas, par le nerf vague ainsi que par la sécrétion intestinale d'hormones, elle-même déclenchée par l'arrivée des AG dans le duodénum (voir Tableau 7 p.72). Lors d'un repas riche en lipides, la vidange gastrique totale met environ 2h. Une fois dans le duodénum, les AG déjà libérés activent aussi la sécrétion de sels biliaires et des lipases pancréatiques. La lipase pancréatique hydrolyse les TG et les DG restants, entrainant la libération de 2 AGL et d'un monoglycéride (MG) (Figure 23). Les sels biliaires, eux, augmentent la solubilisation des TG restants en formant des micelles mixtes qui facilitent l'ancrage de la lipase pancréatique. Cette lipase catalyse principalement l'hydrolyse des TG sur les AG en position sn-1 et sn-3. Son action dépend également d'une colipase, sécrétée par le pancréas exocrine. A l'issue de cette hydrolyse, les AGLC s'associent en micelles mixtes de 5 à 25 nm de diamètre. Les AGCC et les AGCM, eux, sont suffisamment solubles pour ne pas s'associer en micelles.

Compte tenu de la spécificité d'activité de la lipase gastrique et de la lipase pancréatique, la vitesse de digestion et d'absorption des lipides dépend de la position et de la nature des AG sur le glycérol. Si le nombre d'insaturations des AGPI est important (>4), l'encombrement stérique diminue l'activité de la lipase pancréatique.

De plus, il a été montré que les AG sont plus rapidement absorbés sous forme de MG que sous forme libre, et donc quand ils sont en position initiale sn-2. Ceci pourrait expliquer que l'acide palmitique soit plus athérogène lorsqu'il est en position sn2 (dans le saindoux) qu'en position sn-1 ou sn-3 (dans l'huile de palme) (Fattore and Fanelli 2013; Ismail et al. 2018; Lecerf 2009). L'impact physiologique des AG dépend donc aussi de la source alimentaire (Raynal-Ljutovac et al. 2011).

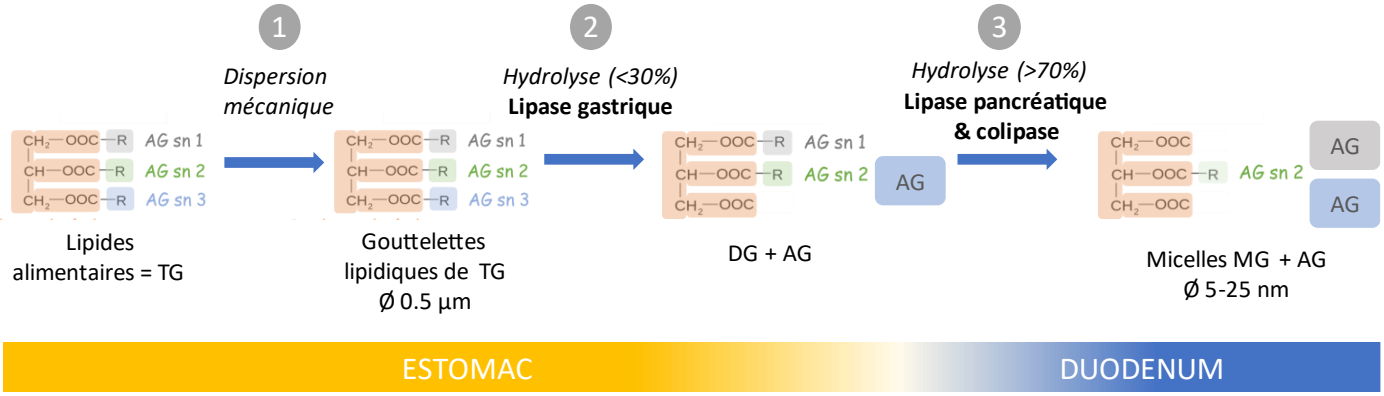


Figure 23 : Schéma de la digestion des triglycérides alimentaires par les lipases, dans l'estomac puis dans le duodénum
La digestion des triglycérides (TG) est divisée en 3 grandes étapes :
1) Dans l'estomac, les TG s'assemblent en gouttelettes lipidiques de 0.5 µm de diamètre par dispersion mécanique. **2)** Dans l'estomac, la lipase gastrique hydrolyse ensuite jusqu'à 30% des TG en diglycérides (DG) et acides gras (AG). **3)** Dans le duodénum, la lipase pancréatique, associée à une colipase, hydrolyse le restant des TG et les DG issus de l'hydrolyse gastrique pour libérer des monoglycérides (MG) et des AG, qui s'associent en micelles de 5 à 25 nm de diamètre.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que l'activité des lipases linguales et gastriques augmente en cas de régime hyperlipidique et selon le type d'AG consommé, chez l'homme comme chez le rat (Armand et al. 1995; Pafumi et al. 2002), ce qui suggère une adaptation physiologique des capacités de digestion à la teneur en lipides du régime. L'orlistat, seul médicament encore autorisé comme traitement de l'obésité est un inhibiteur des lipases (Pepino et al. 2012).

Enfin, la matrice alimentaire module également la biodisponibilité des lipides alimentaires. L'effet matrice est défini comme une différence d'absorption des mêmes nutriments selon la forme sous laquelle ils sont ingérés. Par exemple, une étude *in vitro* de digestion des TG montre que l'hydrolyse des lipides est moins efficace lorsqu'ils sont associés à des protéines ou à de l'amidon, ce qui pourrait expliquer que la matrice module aussi la vitesse de vidange gastrique (Calvo-Lerma et al. 2018; Gallier et al. 2014; Lecerf and Legrand 2015).

F. L'ENTREE DANS L'ENTEROCYTE ET LE TRAFIC INTRA-CELLULAIRE

L'absorption des lipides, c'est-à-dire leur passage de la lumière intestinale dans le milieu intérieur, se fait majoritairement au niveau du jéjunum. Un schéma reprend toutes les étapes clé de l'absorption développées dans cette section, Figure 28 p112. Les numéros qui figurent dans le schéma figurent également dans les titres de paragraphe pour faciliter la lecture.

a. Un passage au travers de la membrane plasmique 1

Dans les années 90, l'existence d'un système de transport saturable a été démontrée *in vitro* et *in vivo* (Stremmel 1988), et les *lipid binding protein* (LBP) ont ensuite été identifiées comme des transporteurs potentiels. A ce jour, d'après la littérature, les meilleurs candidats sont la FATP4, la Cavéoline-1 et le CD36 (Buttet et al. 2014; Ko et al. 2020; Stremmel et al. 1985) (Tableau 10).

- **La FATP4** (*fatty acid transport protein)* est fortement exprimée au niveau apical des entérocytes du jéjunum mais aussi dans le réticulum endoplasmique (RE) (Stahl et al. 1999). La délétion hétérozygote du gène codant pour FATP4 entraine un défaut de captage des AGLC par des entérocytes isolés de l'ordre de -40%. Mais, *in vivo*, la même délétion n'entraine pas de défaut d'absorption, ni en régime normal ni en régime enrichit en lipides, sans compensation par une autre LBP. Néanmoins, ces animaux présentent une légère accumulation de TG dans l'entérocyte ce qui suggère que la FATP4 pourrait avoir un rôle dans les étapes suivantes de l'absorption (Gimeno et al. 2003; Shim et al. 2009).

En effet, contrairement à ce que suggère son nom, la structure protéique de la FATP4 révèle un seul domaine transmembranaire extracellulaire sans domaine de liaison aux AG. Et il a été montré que la FATP4 possède une activité Acyl-CoA synthétase et qu'elle agit sur les AG au niveau du RE (Milger et al. 2006). Ainsi, l'idée d'une entrée des AG dans les entérocytes par la FATP4 est peu justifiable. Certains auteurs suggèrent néanmoins que la FATP4, en estérifiant les AG en Acyl-CoA dans le cytoplasme, entretiendrait le gradient de concentration et faciliterait l'entrée passive des AG dans l'entérocyte.

- **Le CD36** (*cluster of differenciation – 36)*, ubiquitaire, est exprimé au niveau apical des entérocytes du duodénum et du jéjunum et dans une moindre mesure, dans l'iléon (Lobo et al. 2001; Poirier et al. 1996). CD36 possède deux domaines transmembranaires délimitant un domaine extracellulaire avec un site de liaison à de nombreux ligands dont les AGLC (voir p133). CD36 est aussi connu sous le nom de *scavenger receptor class B member 2* (SCARB2) ou *fatty acid translocase* (FAT). Il a été démontré que le CD36 augmente le captage des AGLC dans les cardiomyocytes et les adipocytes, ainsi que le captage des LDL-Ox dans les macrophages (Abumrad and Goldberg 2016; Cai et al. 2012; Glatz and Luiken 2018). Dans l'intestin, CD36 est encore souvent la LBP décrite comme la meilleure candidate pour le captage des AGLC par les entérocytes (Ko et al. 2020). En effet, son expression augmente si le régime est enrichi en lipides et sa délétion entraine un défaut de sécrétion intestinale de lipides dans le sang (Drover et al. 2005; Nassir and Abumrad 2009). Toutefois, les modèles murins de CD36-/- ne présentent pas de défaut d'absorption nette totale de lipides, et les données récentes de notre équipe ont démontré *in vivo* et *ex vivo* que le CD36 aurait plutôt un rôle dans les étapes de synthèse des chylomicrons (Buttet et al. 2014; Tran et al. 2011), ce qui sera discuté dans un prochain chapitre (voir p130). De plus, la concentration en AG dans la lumière intestinale en période post-prandiale, de l'ordre du mM, dépasse largement les capacités de liaison du CD36 de l'ordre du nM (Cifarelli and Abumrad 2018).

De même, au niveau des adipocytes, l'étude très récente de l'entrée des AG par fluorescence, montre clairement que les inhibiteurs connus du CD36, comme le SSO (*SulfoSuccinimidyl-Oleate*), n'empêchent ni l'adsorption des AG à la membrane, ni leur internalisation, mais plutôt leur métabolisation intracellulaire (Jay et al. 2020). Ainsi, de plus en plus de données suggèrent que le CD36 joue plutôt un rôle de détecteur et que sa présence reflète une capacité à stimuler l'utilisation des AGLC et donc leur captage.

- **La cavéoline-1** est une protéine ubiquitaire, localisée dans les *rafts* lipidiques, au niveau de la membrane plasmique. Son rôle de LBP a d'abord été mis en évidence *in vitro* dans les adipocytes (Trigatti, Anderson, and Gerber 1999). Plus récemment, il a été montré *in vivo* que le modèle murin cavéoline-1-KO soumis à un régime contenant 23% de lipides présente des pertes fécales accrues en lipides, ce qui suggère un défaut d'absorption intestinale. Dans le même article, des expériences *ex vivo* mettent en évidence le rôle de la cavéoline-1 dans la formation de vésicules d'endocytose au niveau de la bordure en brosse des entérocytes, 30 min après l'apport de lipides (Siddiqi et al. 2013). Ces auteurs concluent que 91% des lipides (oléate) absorbés se retrouvent dans des vésicules d'endocytose contenant de la cavéoline-1. Par ailleurs, il a été mis en évidence dans des fibroblastes en culture que la cavéoline-1 pourrait participer à la stabilisation du CD36 au niveau des *rafts* (Ring et al. 2006). De même, *ex vivo,* des lipides en solution (*intralipid,* émulsion de plusieurs AG) sont internalisés par des cellules endothéliales humaines par endocytose, via l'internalisation d'un complexe CD36/cavéoline-1, 2h après l'infusion (Weihrauch et al. 2020). Ainsi, la cavéoline-1 pourrait moduler l'entrée des lipides dans les entérocytes en participant d'une part à la formation des vésicules d'endocytose, et d'autre part en stabilisant le CD36. A ma connaissance, aucune donnée *in vivo* à ce jour ne permet d'évaluer le rôle de la cavéoline-1 dans l'absorption des lipides alimentaires en période post-prandiale.

Tableau 10 : Bilan des données sur les différentes protéines candidates au transport des acides gras à travers la membrane plasmique des entérocytes
L'étude des modèles murins de KO pour la cavéoline 1, la FATP4 ou le CD36 ont permis de préciser le rôle de ces 3 protéines dans le transport des AG au travers de la membrane plasmique des entérocytes, selon la quantité de lipides présente dans la lumière intestinale notamment (régime standard STD ou hyperlipidique HL).

LBP	Affinité (Kd)	Site d'expression	Phénotype du KO murin sur l'absorption nette de lipides	Sources
Cavéoline 1	~nM	Pôle apical et Golgi Duodénum et iléon	Pertes fécales en lipides	(Trigatti et al. 1999; Williams and Lisanti 2004)
FATP4	?	Pôle apical et RE Duodénum et iléon	Pas d'effet en STD ni HL	(Milger et al. 2006; Shim et al. 2009; Stahl et al. 1999)
CD36	~nM	Pôle apical Duodénum et iléon	Pas d'effet en STD ni HL	(Bonen et al. 2004; Ching-Cheng Huang et al. 2014; Ibrahimi et al. 1996; Nassir and Abumrad 2009; Poirier et al. 1996; Siddiqi, Saleem, et al. 2010; Tran et al. 2011)

En conclusion, les données actuelles ne permettent pas d'identifier de LBP capable d'assurer l'internalisation des AG dans les entérocytes, dans les conditions physiologiques intestinales post-prandiales. Au vu des arguments de la littérature, c'est donc une entrée passive des AG qui est la plus probable, dont les principales étapes sont résumées Figure 24. En effet, la morphologie de l'épithélium en villosités et microvillosités ainsi que les sécrétions de mucus créent une couche hydrophile non agitée au pôle apical des entérocytes, dans laquelle les pompes à proton entretiennent un gradient de pH. Lorsque le pH devient inférieur au pKa de l'AG, celui-ci se protone, ce qui entraine la dissociation des micelles et la libération spontanée des AGLC protonés à proximité immédiate des microvillosités des entérocytes (Buttet et al. 2014; Niot et al. 2009).

Les dernières données suggèrent que les AGLC s'adsorbent à la membrane et passent côté intra-cellulaire par *flip-flop*. Une fois dans le milieu aqueux du cytoplasme de l'entérocyte, les AG sont pris en charge par d'autres protéines : les FABP (*fatty acid binding protein)* (Hamilton 2007; Ko et al. 2020; Niot et al. 2009). Un système de transporteurs constituerait néanmoins un avantage évolutif, permettant, en cas de faible concentration en AG (situation interprandiale ou période de jeûne), de maximiser l'absorption des AG présents dans la lumière.

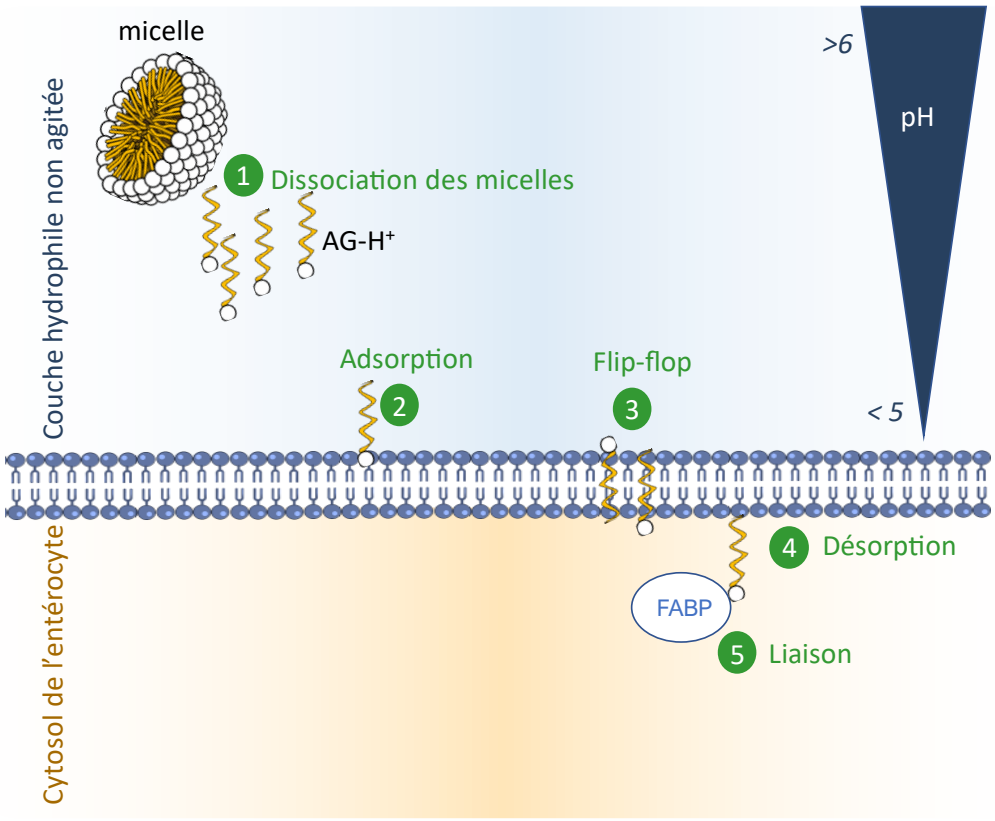


Figure 24 : Schéma des principales étapes de l'entrée passive des AGLC dans l'entérocyte, en période post-prandiale.
En période post-prandiale et après hydrolyse des TG, les micelles constituées de MG et d'AG arrivent dans le jéjunum. **1)** Grâce à la couche hydrophile non agitée et au gradient de pH, ces micelles se dissocient spontanément à proximité de la membrane plasmique des entérocytes. **2)** Les AG protonés (AG-H+) libérés des micelles s'adsorbent à la membrane puis **3)** la traversent par *flip-flop*. **4)** Une fois dans le cytosol, ces AG se désorbent de la membrane et **5)** sont pris en charge par des protéines de liaison cytosoliques (FABP). Voir aussi Figure 23)

b. Un transport cytosolique jusqu'au réticulum endoplasmique ❷

L'entrée des AG se faisant majoritairement par voie passive, l'étape limitante de leur entrée dans l'entérocyte est leur désorption côté cytosolique et leur prise en charge intra-cellulaire (Chow and Hollander 1979; Hamilton 2007). Dans le cytoplasme des entérocytes, deux FABP sont exprimées : la FABP1 ou L-FABP (*liver*-FABP) et la FABP2 ou I-FABP (*intestinal*-FABP). Elles participent au maintien d'un gradient de concentration nécessaire à leur entrée dans la cellule de façon passive (Hamilton 2007; Niot et al. 2009). Cependant, les deux FABP semblent avoir des rôles distincts au cours de l'absorption intestinale des lipides (Tableau 11).

Tableau 11 : Synthèse des données concernant les protéines de liaison des acides gras dans le cytosol : FABP1 et FABP2

Caractéristiques	FABP2 (I-FABP)	FABP1 (L-FABP)	Sources
Expression	Jéjunum et Iléon	Duodénum, Jéjunum, Foie, Rein	(Poirier et al. 1996)
Ligands (stœchiométrie)	AGLC (1/1)	AGLC (2/1) ; Acides biliaires ; Acyl-coA	(Niot et al. 2009)
Mécanisme de transfert des AGLC	Collisionnel	Diffusion	
Mécanisme de formation de vésicules de transfert	-	Bourgeonnement à partir du RE	(Niot et al. 2009; Siddiqi, Saleem, et al. 2010)
Phénotype du KO	Prise de poids, hypertriglycéridémie	Rétention entérocytaire de TG, diminution de la sécrétion des CM	(Niot et al. 2009; Vassileva et al. 2000)
ROLE PROBABLE	**Transport de la membrane plasmique vers le RE**	**Transport du RE au Golgi Limite la présence d'AGL dans le cytosol**	

In vivo, la délétion de FABP2 montre qu'elle est nécessaire à l'interaction directe « collisionnelle » entre les AG et la membrane plasmique (Corsico et al. 1998; Thumser and Storch 2000). Au contraire, les modèles murins de KO-FABP1 montrent qu'elle n'est pas indispensable au captage des AGLC par les entérocytes mais qu'elle est indispensable au bourgeonnement des vésicules de transport des pré-chylomicrons (PCTV), qui a lieu dans le réticulum endoplasmique (Ko et al. 2020; Siddiqi, Saleem, et al. 2010; Vassileva et al. 2000). Par ailleurs, la FABP1 est capable de lier une plus grande diversité de ligands. Ainsi, la synthèse des données suggère que la FABP2 (ou I-FABP) prend en charge le transport des AG en amont du réticulum endoplasmique et la FABP1 (ou L-FABP), indispensable à la synthèse de chylomicrons, en aval du réticulum endoplasmique.

c. Une re-estérification en triglycérides dans le réticulum endoplasmique

Une fois dans le réticulum endoplasmique (RE), les AG sont activés en Acyl-coA par une Acyl-CoA synthétase, puis estérifiés en TG : la MGAT (*monoacylglycerol acyltransferase*) catalyse la liaison d'un AG sur un MG préférentiellement sn-2, et la DGAT (*diacylglycerol acyltransferase*) catalyse la liaison d'un AG sur un DG. Cette voie de synthèse des TG est majoritaire en période post-prandiale et est spécifique de l'intestin.

La MGAT existe sous trois isoformes exprimées dans la membrane du RE. Seules les MGAT2 et 3 sont exprimées dans le RE des entérocytes, mais la MGAT3 n'est pas exprimée chez la souris. Notons que chez l'homme, elle serait plutôt exprimée dans l'iléon et aurait une activité plutôt proche des DGAT dont nous parlons plus bas (Cao, Cheng, and Shi 2007).

La MGAT2 est exprimée de façon maximale dans le jéjunum de l'homme mais dans tout l'intestin chez la souris. En estérifiant les AG et les MG, elle participerait elle aussi à entretenir le gradient d'AG entre la lumière intestinale et le cytoplasme et stimulerait ainsi l'entrée passive des AG (Cao, Burn, and Shi 2003).

Chez la souris, la délétion en MGAT2 spécifiquement au niveau intestinal retarde l'absorption des lipides, augmente la dépense énergétique et protège de l'obésité associée à un régime hyperlipidique. Les auteurs proposent que ce phénotype soit médié d'une part par une modulation de la sécrétion de GLP-1 qui module la prise alimentaire et la perte de poids, et d'autre part par une variation de la sécrétion d'endocannabinoïdes, qui modulent la dépense énergétique (Nelson et al. 2014). Ce modèle illustre ainsi parfaitement le rôle fondamental du métabolisme lipidique intestinal dans l'homéostasie énergétique.

Les deux isoformes des DGAT, elles, sont exprimées dans l'entérocyte chez l'homme et chez la souris. Les expériences *in vivo* sur des KO-DGAT1 ne montrent pas de phénotype particulier quant à l'absorption des lipides alimentaires, tandis que les KO-DGAT2 sont incapables d'absorber les lipides (Chen et al. 2003; Smith et al. 2000; Stone et al. 2004). Des données récentes suggèrent qu'il n'y a pas de redondance de fonctions entre la DGAT1 et la DGAT2, mais que le devenir des TG diffère selon l'enzyme :

La DGAT2, exprimée côté cytosolique, serait responsable de la synthèse de TG stockés préférentiellement sous forme de gouttelettes lipidiques (CLD : *cytosolic lipid droplets)* dans le cytosol ; tandis que la DGAT1, exprimée côté lumière du RE serait responsable de la synthèse de TG préférentiellement incorporés aux pré-chylomicrons (D'aquila et al. 2016; Hung, Carreiro, and Buhman 2017; Niot et al. 2009). Ces données montrent que les deux isoformes de DGAT modulent la synthèse de chylomicrons de façon complémentaire, et que la DGAT1 pourrait réguler la taille des chylomicrons sécrétés (Figure 28).

La formation des CLD est complexe et près de 200 protéines impliquées ont été identifiées (Beilstein et al. 2016; D'Aquila et al. 2015). Des expériences *in vivo* ont démontré l'importance notamment de la protéine PLIN2 (*perilipin 2)* dans la formation des CLD mais aussi dans le métabolisme intestinal. En effet, les KO-PLIN2 présentent un défaut de formation de CLD, mais aussi une augmentation du ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* caractéristique de la dysbiose observée chez les obèses (Frank et al. 2015), ce qui indique une fois de plus que l'absorption des lipides est étroitement liée à la composition microbienne. Les TG stockés dans les CLD sont sécrétées sous forme de chylomicrons dans les 10 à 30 premières minutes du repas suivant. Des données suggèrent que la détection orale de lipides suffirait à déclencher cette sécrétion chez l'homme, par un mécanisme de communication étroite entre la sphère orale et la sphère digestive encore mal compris (Mattes 2002, 2009).

G. LA SECRETION DES LIPIDES SOUS FORME DE CHYLOMICRONS

a. L'assemblage des pré-chylomicrons ❸

Une fois sous forme de TG, les lipides absorbés sont assemblés en pré-chylomicrons (préCM) dans le réticulum endoplasmique (RE), en deux étapes principales (Cartwright and Higgins 2001; Sirwi and Mahmood Hussain 2018) :

- La *lipidation* : association de l'APOB48 et des TG
- L'*expansion* : enrichissement en TG

La **lipidation** consiste en l'ajout de TG mais aussi de phospholipides sur une seule molécule d'APOB48 (*apolipoprotein B-48)*, grâce à l'enzyme MTP (*microsomal triglyceride transfer protein*). La synthèse de l'APOB48 dépend de la transcription du gène Apob puis de son édition par un complexe protéique, constitué entre autres de l'APOBEC1 et d'une cytidine désaminase (*Apob mRNA editing catalytic component 1)* (Figure 25).

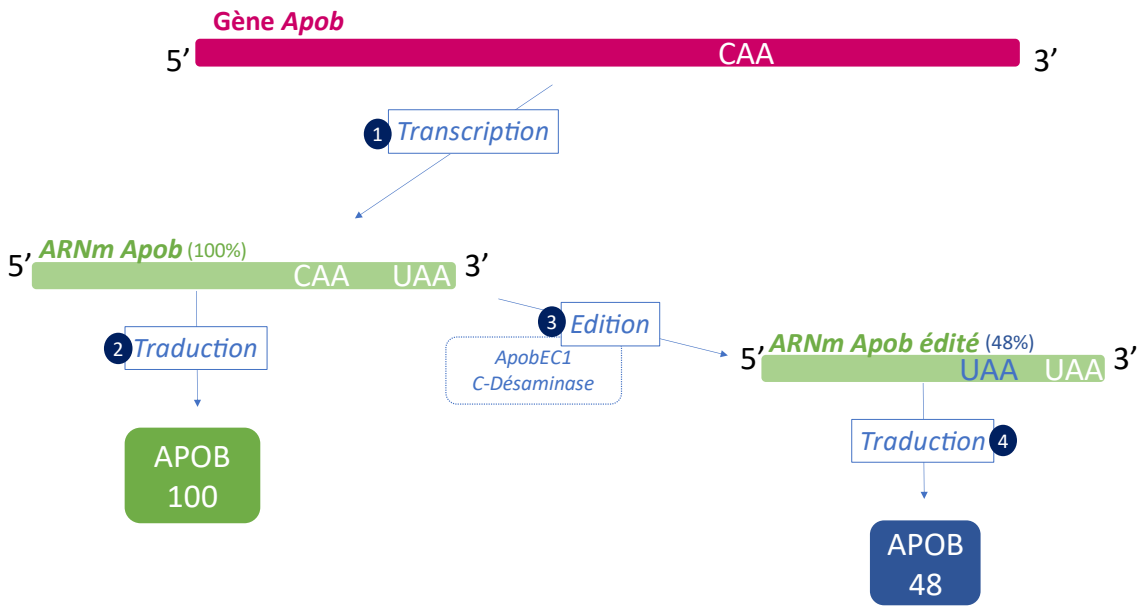


Figure 25 : Schéma de la modification post transcriptionnelle de l'ARNm *Apob*
La transcription du gène *Apob* permet l'expression de deux protéines. **1)** Il est d'abord transcrit en un ARNm complet (100%). **2)** La traduction de cet ARNm 100% aboutit à la synthèse de la protéine APOB100. **3)** Mais l'ARNm complet peut aussi être édité par un complexe protéique constitué de la protéine ApobEC1 et d'une cytidine-désaminase. Ceci aboutit au remplacement d'une cytidine par une uridine et donc à l'apparition d'un codon stop prématuré. **4)** La traduction de cet ARNm édité et plus court (48%) aboutit ainsi à la formation de la protéine APOB48 (Inspiré de Tran, T. T., 2011)

L'APOB48 pourrait interagir directement avec les lipides membranaires du RE (Sirwi and Mahmood Hussain 2018), mais des expériences utilisant un inhibiteur de la liaison entre la MTP et l'APOB ont démontré l'importance de la MTP dans la formation du préCM et dans la protection de l'APOB (Bakillah et al. 2000). En outre, des polymorphismes entrainant la troncature non fonctionnelle de la MTP causent des abetalipoprotéinémies sévères, caractérisées par l'incapacité de sécréter des CM et d'absorber le gras alimentaire (Biterova et al. 2019; Magnolo et al. 2012; Wetterau et al. 1992).

Des expériences *ex-vivo* suggèrent que la lipidation intervient rapidement après la prise alimentaire en lipides, puisque l'expression de la MTP augmente dès 1h après ingestion (Tran et al. 2011). La MTP et l'APOB48 sont donc les protéines clés de la formation du préCM. Enfin, au cours de la lipidation, des phospholipides et du cholestérol sont aussi associés à l'APOB48 (Figure 28). En effet, les CM véhiculent également 70% du cholestérol absorbé (Hussain 2014). Une autre protéine, l'APOA4 (*apolipoprotein A-4)* est également associée au préCM à ce stade. Les travaux de plusieurs équipes dont la nôtre ont démontré que le CD36 influence l'étape de lipidation en modulant la synthèse de la MTP (Buttet et al. 2016; Drover et al. 2005; Nauli et al. 2006; Tran et al. 2011).

L'**expansion** du préCM intervient dans un second temps. Les préCM formés vont s'enrichir en TG en fusionnant avec des gouttelettes lipidiques riches en TG, toujours au niveau du RE (Cartwright and Higgins 2001). Des études sur un modèle murin de KO-APOA4 montrent que l'APOA4 n'est pas nécessaire à la *lipidation* mais facilite *l'expansion* du préCM et sa stabilisation, ce qui semble conditionner l'épuration des CM une fois sécrétés, nous y reviendrons (Kohan et al. 2011, 2013). De plus, une corrélation inverse entre la quantité d'APOA4 sécrétée et le risque de maladies cardio-vasculaires a été identifiée. Bien qu'aucune relation de cause à effets n'ait été démontrée, ces études mettent néanmoins en évidence le rôle prépondérant de l'APOA4 (Kronenberg et al. 2000; Wong et al. 2003).

En outre, il a été démontré *in vitro* chez le porc que la surexpression de l'APOA4 dans les cellules intestinales augmente la taille et la quantité des CM sécrétés (Lu et al. 2006). Enfin, la MTP participe aussi à l'expansion du CM, mais indirectement, en stabilisant le préCM (Bakillah et al. 2000; Sirwi and Mahmood Hussain 2018).

Le phénomène d'absorption des lipides sous forme de CM requiert donc de nombreuses protéines et est relativement complexe. Il est donc intéressant de se demander si et comment ce mécanisme s'adapte en cas de surconsommation de lipides ponctuelle, ou à long terme.

Au début des années 90 - grâce à des fistules posées directement sur les canaux lymphatiques chez le rat - l'équipe du Dr. Patrick Tso a montré que lorsque la quantité de lipides ingérés augmente, le nombre de CM sécrétés par l'intestin reste relativement constant mais leur taille augmente (Hayashi et al. 1990). Les rares études mesurant ou estimant la taille des CM sécrétés chez l'homme ont ensuite montré que la taille des CM augmente au cours de l'absorption (4h, 6h et 8h après la prise alimentaire). Ces études suggèrent également que les CM seraient plus gros après consommation d'AGMI ou d'AGPI que d'AGS (Jackson et al. 2000; Sakr et al. 1997). Depuis, d'autres travaux dont ceux de notre équipe ont montré que cette adaptation intestinale pourrait s'expliquer notamment par une augmentation de la MTP (Lin et al. 1994; Petit et al. 2007).

Il a aussi été montré chez la souris et l'homme que l'obésité, notamment androïde, diminue la sécrétion de CM de grande taille et altère l'évolution de la taille des CM sécrétés au cours de l'absorption (Mekki et al. 1999; Vors et al. 2015). Réciproquement, la constance de la taille des CM sécrétés au cours de l'absorption est associée à l'obésité *in vivo* (Buttet et al. 2016; Kondo et al. 2006; Vors et al. 2015), ce qui suggère un rôle clé de cette adaptation de la synthèse de gros CM. Etant donné que l'efficacité d'épuration et de dégradation des CM dépend entre autre de leur taille (voir p113), ceci pourrait expliquer l'hypertriglycéridémie post-prandiale observée chez les patients obèses (Van Wijk et al. 2003).

Ainsi, la taille des CM semble être est un marqueur des capacités intestinales à absorber les lipides alimentaires et à s'adapter à la quantité de lipides dans le régime. Cette adaptation étant altérée en cas d'obésité, il est particulièrement intéressant de comprendre les mécanismes qui contrôlent l'expansion du CM.

b. Le transport des pré-chylomicrons jusqu'au Golgi [4] [5]

Contrairement aux autres produits de synthèse du RE, la taille des préCM (100-500nm) impose un transport par des vésicules spécifiques : les PCTV (*prechylomicrons transfert vesicle*) (200-500nm). Le bourgeonnement des PCTV est une étape limitante de l'absorption des lipides, régulée par de nombreuses protéines (Mansbach and Dowell 2000). Les protéines FABP1 (ou L-FABP), CD36 et VAMP7 semblent jouer un rôle déterminant puisqu'il a été montré *in vivo*, que le bourgeonnement des PCTV est réduit de 75 à 80% sans l'une ou l'autre de ces protéines (Siddiqi, Saleem, et al. 2010).

Le mécanisme de formation des PCTV n'est pas encore totalement élucidé mais les derniers travaux des Dr. Siddiqi (Shahzad et Shadab A.) ont mis en évidence les étapes suivantes : la FABP1, piégée dans un complexe protéique, est libérée dans le cytosol par la phosphorylation ATP-dépendante de SAR1B par la PKCζ (*protein kinase C - ζ*). Une fois libre, la FABP1 cytosolique se lie à la membrane du RE par un phénomène de nouveau ATP-dépendant, interagit avec les protéines CD36 et VAMP7 (*vesicle associated membrane protein - 7)*, et déclenche le bourgeonnement des PCTV (Mansbach Ii and Siddiqi 2016; Siddiqi et al. 2006; Siddiqi, Saleem, et al. 2010; Siddiqi, Siddiqi, and Mansbach 2010).

Les PCTV sont ensuite adressées au Golgi pour maturation des préCM en CM. La fusion des PCTV avec la membrane du Golgi requiert d'une part, la présence du complexe protéique COPII (*coating protein complex II)* initié par SAR1B, et d'autre part des protéines SNARE à la surface des PCTV, en particulier les protéines VAMP7 et SEC24C. (Siddiqi et al. 2006; Siddiqi, Siddiqi, et al. 2010).

Trois maladies génétiques causant une malabsorption des lipides graves ont été identifiées. Elles concernent des mutations pour la MTP (abétalipoprotéinémie), l'APOB (hypobétalipoprotéinémie), et SAR1B (maladie de rétention des CM ou maladie d'Anderson). Tristement, ces maladies ont permis de mettre en évidence que les étapes de formation du préCM et de transport du PCTV du RE vers le Golgi sont des étapes clés de l'absorption des lipides alimentaires. Ces maladies sont très rares et sont souvent graves puisqu'elles ont des conséquences dans les phases précoces de la croissance.

c. La maturation puis la sécrétion des chylomicrons matures [6] [7]

Une fois dans le Golgi, le préCM subit ensuite une maturation : l'APOB48 est glycosylée (Berriot-Varoqueaux et al. 2001) et d'autres lipoprotéines telles que l'APOC2, l'APOC3 et l'APOA1 sont associées au préCM (Mansbach and Siddiqi 2016; Niot et al. 2009). Un CM mature est donc composé d'une molécule d'APOB48, de phospholipides, cholestérol et TG ; ainsi que de lipoprotéines (Figure 26). La composition du CM en lipoprotéines conditionne le métabolisme post-intestinal.

Les CM matures sont des particules légères (d<1.006 g/ml) mais de grand diamètre (jusqu'à 1200 nm ou 1600 Å). Après la fusion des vésicules golgiennes avec la membrane plasmique au niveau basolatéral des entérocytes, les CM sont sécrétés dans l'espace interstitiel, par exocytose. Ils doivent ensuite traverser la membrane basale intestinale puis lamina propria, avant de rejoindre les canaux lymphatiques (Sabesin and Frase 1977; Tso and Balint 1986). Les CM ne rejoindront la circulation sanguine qu'au niveau de la veine sous-clavière gauche. Ainsi, contrairement aux autres nutriments, les composés hydrophobes absorbés sous formes de CM (AG mais aussi vitamines liposolubles) ne transitent pas en premier lieu par le foie.

Le mécanisme du passage des CM matures au travers de la membrane basale et de la lamina est encore très flou. Les derniers travaux montrent qu'une hydratation transitoire, causant une expansion du réseau de glycosaminoglycanes et collagènes serait nécessaire à l'augmentation du diamètre des pores de la lamina propria (Zhou et al. 2020). De même, le mécanisme d'entrée des CM dans les canaux lymphatiques est encore controversé. Une récente étude publiée dans *Science* confirme que la sécrétion des CM nécessiterait une rupture des jonctions serrées des canaux lymphatiques et un passage paracellulaire (Zhang et al. 2018), mais d'autres auteurs ont observé un passage transcellulaire par les cellules endothéliales (Zhou et al. 2020).

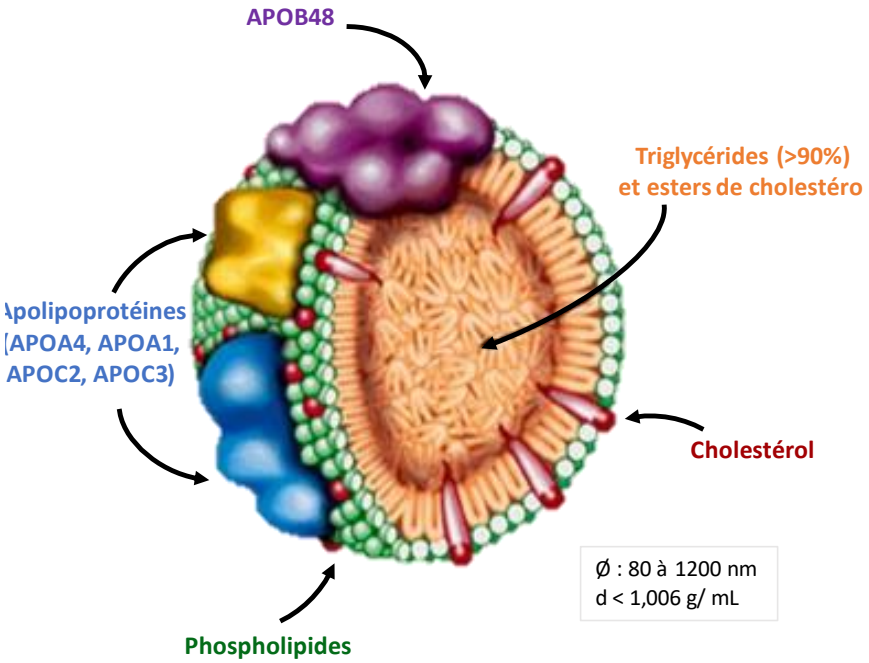


Figure 26 : Schéma de la composition d'un chylomicron mature
Le cœur hydrophobe d'un chylomicron mature est constitué à plus de 90% de triglycérides, mais aussi d'esters de cholestérol. La surface hydrophile d'un chylomicron est constituée de phospholipides, de cholestérol, d'apolipoprotéines et d'une seule APOB48. Un chylomicron mature mesure de 80 à 1200 nm de diamètre et a une densité inférieure à 1.006 g/mL (Adapté d'après Tran, T.T., 2011)

Quoi qu'il en soit, cette sécrétion n'est pas immédiate après la formation des CM et ces derniers s'accumulent au pôle basal des entérocytes et dans l'espace interstitiel. Il a été montré que cette accumulation entraine une déformation des jonctions serrées de l'épithélium et altère transitoirement la barrière intestinale (Ji et al. 2011; Kvietys et al. 1991)(Figure 27). Cette lésion déclenche un recrutement des macrophages et la sécrétion locale de la cytokine pro-inflammatoire IL1β, nécessaire à la réparation tissulaire (Ji et al. 2011; de Wit et al. 2008). Cette rupture transitoire et physiologique de la barrière intestinale associe une fois de plus l'absorption des lipides à des phénomènes inflammatoires.

Enfin, quelques études montrent qu'en période interprandiale, il existe un mécanisme de captage des AG et du cholestérol au pôle basolatéral de l'entérocyte. Les AG ainsi prélevés sont transportés dans le cytoplasme par la FABP1 et destinés à l'oxydation. Le cholestérol, lui, sera excrété au pôle apical : on parle d'excrétion de cholestérol par transport trans-intestinal (TICE). Ce TICE, observé chez l'homme et la souris, pourrait assurer près de 35% de l'excrétion de cholestérol et ainsi constituer une cible thérapeutique pour réduire l'hypercholestérolémie (Jakulj et al. 2016; Paalvast, De Boer, and Groen 2017).

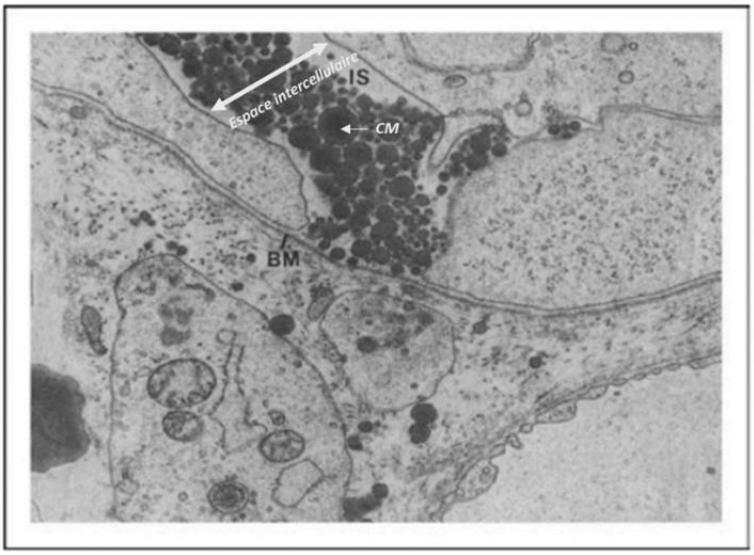


Figure 27 : Image de l'accumulation des chylomicrons dans l'espace intercellulaire.
Image obtenue par microscopie électronique à transmission. On peut observer l'accumulation de chylomicrons (CM) dans un large espace intercellulaire (IS). La membrane basale (BM) est proche de la membrane plasmique des entérocytes (Source : Ji, Sakata, and Tso, 2011)

Notons que l'intestin est également capable de sécréter d'autres lipoprotéines. En période interprandiale, l'intestin sécrète des lipoprotéines à très faible densité (VLDL). Bien que les VLDL possèdent également de l'APOB48, il semblerait que la sécrétion de VLDL requière des mécanismes différents de ceux impliqués dans la sécrétion de CM (Ko et al. 2020). En période post-prandiale, l'intestin sécrète également des lipoprotéines à haute densité (HDL), qui contiennent surtout du cholestérol et de l'APOA1. Une étude montre que cette sécrétion intestinale de HDL se fait directement dans la circulation et serait responsable de 35% des niveaux de cholestérol plasmatique (Brunham et al. 2006; Ko et al. 2020).

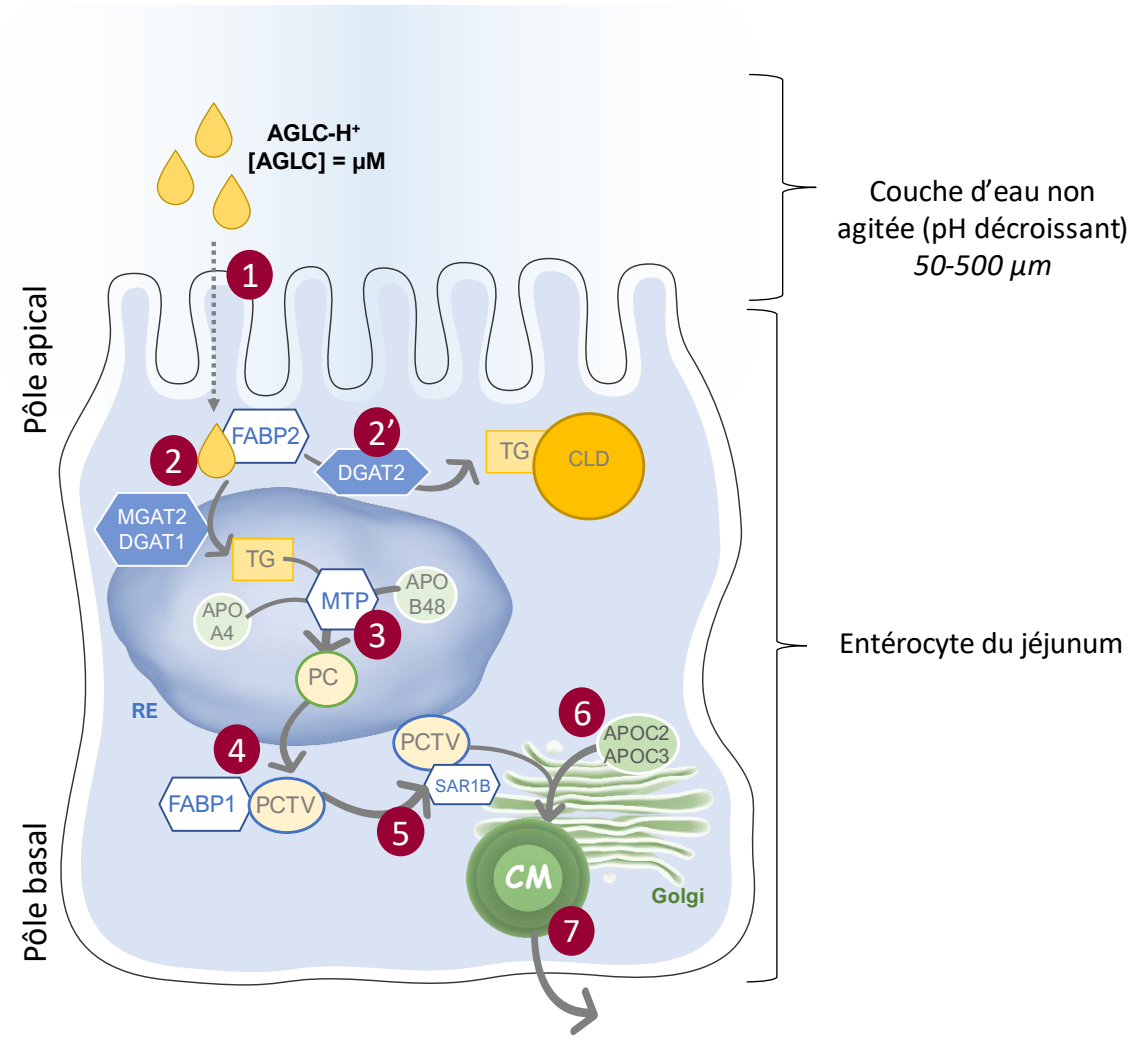


Figure 28 : Schéma des principales étapes de l'absorption des lipides par les entérocytes

1) Les acides gras à longue chaine protonés (AGLC-H+) entrent de façon passive dans l'entérocyte. **2)** Au niveau du cytosol, les AGLC sont pris en charge par la protéine de liaison FABP2, et adressés à la membrane du RE, où ils sont réestérifiés en TG par la MGAT2 et la DGAT1. **2')** Les AGLC peuvent également être réestérifiés en TG par la DGAT2 puis stockés sous forme de gouttelettes lipidiques (CLD). **3)** Dans la lumière du RE, la MTP associe les TG à une APOB48 puis à l'APOA4 pour former un pré-chylomicron (PC). **4)** Le transport des PC requiert le bourgeonnement de vésicules de transfert spécifiques (PCTV), qui implique la FABP1. **5)** Ces PCTV adressées au Golgi sont reconnues par des protéines dont SAR1B. **6)** La maturation du PC par ajout d'APOC2 et d'APOC3 notamment, aboutit à la formation d'un CM mature. **7)** Ce CM est ensuite sécrété par exocytose dans l'espace intercellulaire (Voir aussi Figure 23 et Figure 24) (Données : synthèse des sources citées dans cette section)

H. LE METABOLISME POST-INTESTINAL DES CHYLOMICRONS

a. L'épuration des chylomicrons et l'utilisation des lipides par les tissus cibles

Le tissu adipeux comme tissu-cible majeur

Contrairement aux glucides, les lipides absorbés sous forme de chylomicrons ne sont pas libérés dans la veine porte, mais dans le système lymphatique. Les chylomicrons rejoignent ensuite la circulation générale via la veine sous-clavière gauche. Ainsi, ce n'est pas le foie qui sera le premier desservi par les TG alimentaires, mais le cœur puis l'ensemble des organes simultanément.

L'épuration des CM consiste en l'hydrolyse des TG en AG utilisables par la cellule. Cette épuration dépend de la LPL (*lipoprotein lipase).* En période post-prandiale, l'épuration des CM est très rapide. Une récente étude *in vivo* avec des AG marqués à l'hydrogène radioactif (^2H), confirme que le contenu des CM est internalisé dans les cellules cardiaques dès 2 minutes après injection intraveineuse (Goldberg 1996; Jiang et al. 2020; Potts et al. 1991), ce qui confirme que le cœur est chronologiquement le premier organe concerné par l'épuration. De même, chez l'homme en conditions physiologiques normales, bien que la concentration maximale de TG dans le sang soit observée 4 à 5h après le repas (Potts et al. 1991), le stockage par le tissu adipeux s'observe dès 1h après le repas (Summers et al. 2000), ce qui montre bien que l'utilisation des AG transportés par les CM est très rapide.

Dans les muscles et le cœur, la quantité de TG captés est toujours stable et représente 30 à 40% des TG disponibles. Dans le tissu adipeux, en revanche, la proportion de TG captés peut varier entre 15 et 50% selon les repas et la quantité de lipides ingérée Figure 29 (Ruge et al. 2009). Le tissu adipeux est donc le site principal de l'hydrolyse des CM après une surcharge en lipides, et les capacités de stockage du tissu adipeux dépendent directement de l'activité de la LPL (Ruge et al. 2009).

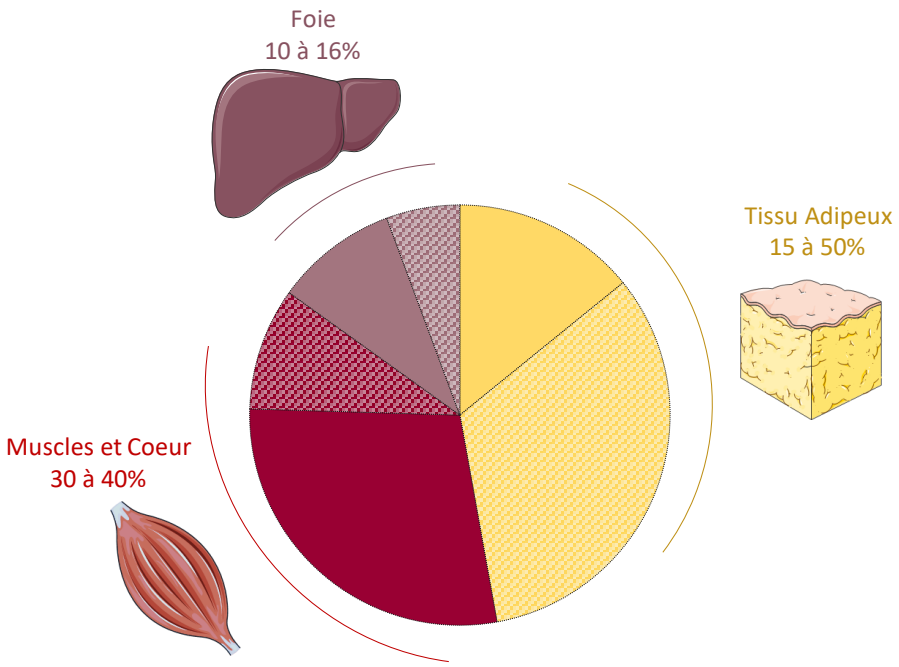


Figure 29 : Part relative des organes dans la prise en charge post-prandiale des lipides portés par les chylomicrons.
Les hachures représentent les capacités d'ajustement de stockage de chaque organe. Le foie, les muscles et le cœur prennent en charge une quantité relativement constante de lipides en période post-prandiale. Au contraire, le tissu adipeux peut tripler ses capacités de prise en charge en période post-prandiale.

Une fois les TG hydrolysés en AG, ceux-ci rentrent dans l'adipocyte et sont oxydés dans les mitochondries sous forme d'Acétyl-CoA, ou re-estérifiés en TG pour être stockés sous forme de gouttelettes lipidiques (Figure 30). En situation de jeûne ou en période interprandiale, les TG du tissu adipeux sont hydrolysés en AG par l'ATGL (*adipose triglyceride lipas,* codée par le gène Pnpla2) ou par la lipase hormono-sensible (HSL). Des AG libres (AGL) peuvent ainsi être libérés dans la circulation. Mais la libération d'AGL dans la circulation peut aussi intervenir en période post-prandiale. En effet, selon la quantité de TG hydrolysés et selon les capacités de captage du tissu adipeux, une partie des AG libérés par la LPL peut rester dans la circulation et augmenter le pool d'AGL libres plasmatiques (Figure 30).

Ce phénomène de débordement, couramment appelé *spillover* peut être à l'origine de 5 à 60% des AGL, selon les conditions nutritionnelles. Or, les AGL plasmatiques sont eux-mêmes des inhibiteurs de la LPL, entretenant ainsi une hypertriglycéridémie post-prandiale (Bickerton et al. 2007; Buttet et al. 2014; Ko et al. 2020). Le *spillover* est donc en lien direct avec l'hypertriglycéridémie.

Une étude sur la vitesse de captage cellulaire des différents types d'AGL plasmatiques (LA, OA ou PA) suggère que les AGPI sont plus rapidement recaptés et stockés par le foie que les AGS. Les AGS seraient donc plus favorables à l'apparition d'une hypertriglycéridémie post-prandiale (Nelson et al. 2013). Les AGL captés par le foie seront sécrétés sous forme de VLDL. Au contraire, les AGL non recaptés peuvent participer à la formation de dépôts adipeux ectopiques et ainsi participer à la mise en place d'une insulino-résistance.

Enfin, les TG transportés par les CM sont également détectés et métabolisés au niveau du cerveau, où la LPL est exprimée. Les AG issus de l'alimentation pourraient ainsi jouer un rôle de ligand excitateur ou inhibiteur, selon les types neuronaux. Par exemple, il a été montré que la détection des TG au niveau des circuits mésolimbiques de la récompense pouvait, en activant certains neurones spécialisés, moduler la préférence alimentaire aux lipides (Cansell et al. 2014). Même si ces mécanismes sont encore mal compris, quelques études suggèrent que, selon la zone cérébrale concernée, la modulation de l'activité de la LPL pourrait impacter le comportement alimentaire et la balance énergétique (Magnan, Levin, and Luquet 2015).

L'hydrolyse des lipides : rôle clé de la LPL

Chez la souris, comme chez l'homme, la LPL est majoritairement exprimée au niveau du tissu adipeux, du cœur, du muscle, et du cerveau (BioGPS). Plus précisément, la LPL se retrouve dans la membrane plasmique des cellules endothéliales des capillaires, du côté de la lumière. La LPL catalyse l'hydrolyse des TG portés par les CM circulants au niveau intravasculaire, puis les AG sont directement captés et internalisés par les cellules des tissus dans lesquels elle est exprimée (Figure 30).

Une approche par microscopie électronique suggère que c'est grâce à une conformation particulière du glycocalyx à la surface des cellules endothéliales, que les CM peuvent se lier aux capillaires et donc être accessibles par la LPL (Goulbourne et al. 2014). Plus récemment, il a été mis en évidence que c'est la GPIHBP1 (*glycosylphosphatidylinositol-anchored glycoprotein high-density lipoprotein-binding protein 1)* en partenariat avec un protéoglycane (HSPG : *heparan sulfate proteoglycan)*, qui assure l'ancrage de la LPL à la membrane plasmique des cellules endothéliales et sa localisation du côté de la lumière du vaisseau (Davies et al. 2010; Kersten 2017; Young et al. 2019)(Figure 30).

Vu leur taille (80-1200nm), les CM circulent lentement dans les capillaires. Ceci pourrait expliquer pourquoi l'activité lipase de la LPL est plus importante sur peu de CM de grande taille, que sur beaucoup de CM de petite taille (Xiang et al. 1999). Il a été montré que la GPIHBP1 protège également la LPL d'une éventuelle dénaturation par des inhibiteurs comme l'ANGPTL4 (*angiopoietin-like protein 4*) aussi appelée FIAF (*fasting-induced adipose factor*) (Kristensen et al. 2018).

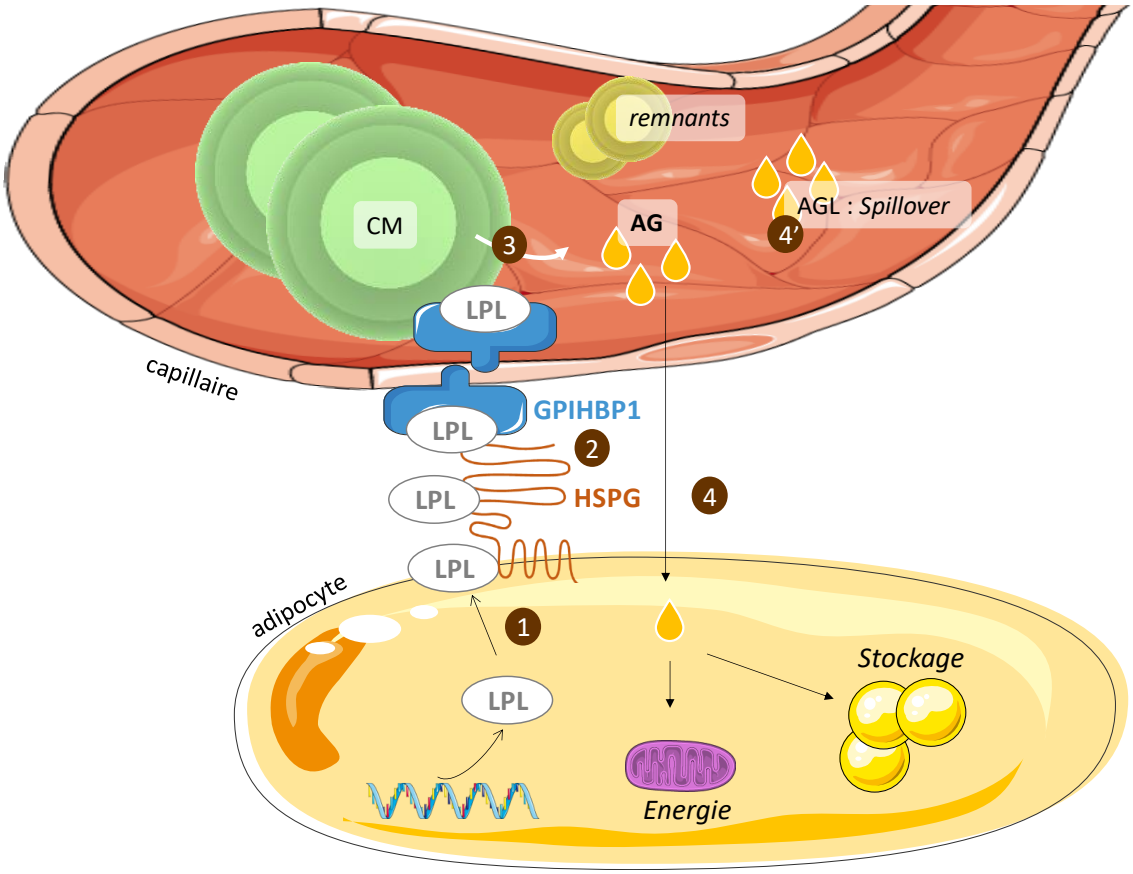


Figure 30 : Schéma de la localisation de la LPL et du fonctionnement de la lipolyse intravasculaire dans le tissu adipeux

1) La LPL est exprimée dans les adipocytes puis adressée à la membrane plasmique des adipocytes. Grâce notamment au protéoglycane HSPG, la LPL passe dans le milieu extracellulaire. **2)** La LPL est ensuite ancrée à la membrane plasmique des cellules endothéliales par la protéine GPIHBP1, qui la présente côté lumière du capillaire. **3)** La LPL hydrolyse les TG portés par les CM, qui circulent lentement dans les capillaires du fait de leur taille. Cette hydrolyse libère des AG et des CM appauvris en TG (*remnants*) **4)** Les AG rentrent ensuite dans les adipocytes où ils oxydés dans les mitochondries ou réestérifiés puis stockés. **4')** Un phénomène de *spillover* caractérisé par une accumulation d'AG libres (AGL) peut survenir si la capacité de captage des AG par les adipocytes est inférieure à la capacité d'hydrolyse par la LPL. (Adapté d'après Kersten 2017 et Davies et al. 2010)

De façon très intéressante, une étude publiée récemment montre que les souris doublement déficientes en GPIHBP1 et en ANGPTL4 ont bien un défaut de localisation de la LPL mais une meilleure capacité d'épuration post-prandiale que les souris déficientes uniquement en GPIHBP1, et aucun défaut d'absorption (Cushing et al. 2018). Autrement dit, bien que la LPL soit bloquée à l'intérieur des adipocytes, les CM circulants sont bel et bien épurés, et l'ANGPTL4 semble bien jouer son rôle d'inhibiteur de la LPL. Pour répondre à ce paradoxe, les auteurs proposent un modèle dans lequel les CM sont intégralement internalisés dans les adipocytes, épurés par la LPL, puis relargués dans la circulation.

Une très belle étude utilisant la cryo-microscopie électronique avait déjà décrit une internalisation des CM dans les adipocytes du tissu adipeux brun après un exposition au froid, dépendante du CD36 (Bartelt et al. 2011). D'autres travaux sont nécessaires afin de savoir si ce phénomène d'internalisation des CM entiers par les cellules cibles existe aussi en conditions physiologiques normales.

b. La régulation de l'épuration des chylomicrons

Par l'ANGPTL4

L'ANGPTL4 (*angiopoietin-like protein 4*) régule l'épuration des chylomicrons en favorisant le clivage de la LPL (Zhu et al. 2012). L'ANGPTL4 est exprimée dans les cellules du tissu adipeux et du foie. Dans le tissu adipeux, en cas de jeûne, cet inhibiteur est augmenté de près de 40% par rapport à la période post-prandiale ce qui inhibe le captage des lipides par le tissu adipeux (Cushing et al. 2017). En effet, le modèle KO-ANGPTL4 présente une augmentation de la masse corporelle et de la masse adipeuse par rapport aux *wild-type* (Mattijssen et al. 2013). De plus, il a été montré que des hommes avec un syndrome métabolique ont près de 30% de plus d'ANGPTL4 circulante, ce qui pourrait expliquer l'hypertriglycéridémie observée chez les obèses (Tjeerdema et al. 2014). Chez les obèses, l'ANGPTL4 est surtout exprimée dans le tissu adipeux omental plutôt que sous-cutané (Dijk et al. 2018).

Par ailleurs, cette protéine est également exprimée dans les cellules épithéliales intestinales (Alex et al. 2014). L'ANGPTL4 ainsi sécrétée dans la lumière intestinale inhibe également l'activité de la lipase pancréatique (Mattijssen et al. 2013). Les auteurs en concluent que l'ANGPTL4 est également un inhibiteur de la digestion des lipides et donc de l'entrée des AG dans l'entérocyte (Mattijssen et al. 2013). Ainsi, cette protéine régule à la fois la digestion des lipides et leur utilisation par les tissus cibles.

Bien que les mécanismes soient inconnus, l'ANGPTL4 pourrait également médier certains effets anti-obésogènes du microbiote puisqu'elle est nécessaire à l'effet bénéfique des lactobacilles sur la masse grasse (Aronsson et al. 2010; Jacouton et al. 2015). Notons que, réciproquement, l'ANGPTL4 peut être négativement régulée par le microbiote intestinal (Bäckhed et al. 2004). Enfin, les quantités d'ANGPTL4 augmentent selon l'état inflammatoire. En effet, des travaux récents *in vivo* et *in vitro* montrent que les LPS et les cytokines pro-inflammatoires IL1β et TNFα inhibent la LPL du tissu adipeux en augmentant l'expression d'ANGPTL4 (Gruppen, Kersten, and Dullaart 2018) (Figure 31).

Par d'autres facteurs circulants

La LPL est aussi sensible à des hormones. Dans le tissu adipeux, l'insuline active la LPL en inhibant la sécrétion d'inhibiteurs de la LPL dont ANGPTL4 (Chen et al. 2020; Fried et al. 1993). Au contraire, dans le muscle, l'insuline inhibe la LPL (Figure 31). Ce mécanisme de régulation de la LPL tissu-spécifique contribue à expliquer la grande proportion de lipides des CM captés par le tissu adipeux en période post-prandiale.

Inversement, les catécholamines, médiateurs de la réponse au stress, inhibent directement l'activité de la LPL dans le tissu adipeux en diminuant son expression et en augmentant sa dégradation (Mattijssen et al. 2013). Cependant, la réponse aux catécholamines est inverse dans le muscle, ce qui démontre là encore un effet tissu-spécifique de ces régulateurs.

Par la composition et la taille des chylomicrons

L'efficacité de la LPL dépend également en partie de facteurs intestinaux. En effet, chaque lipoprotéine présente dans les CM régule différemment leur épuration : l'APOA5 et l'APOC2 stimulent l'épuration, tandis que l'APOC1 et l'APOC3 l'inhibent (Jong, Hofker, and Havekes 1999; Ramms et al. 2019) (Figure 31). Cependant, les mécanismes de régulation restent à déterminer. Il a été proposé que l'APOC1 inhibe plutôt le LRP (*LDL-receptor related protein)* au niveau du foie. L'APOC2 active la LPL mais il a également été montré qu'un excès d'APOC2 inhibe l'hydrolyse des TG par la LPL (Jong et al. 1999). Ainsi, même s'il est clair que la composition des CM détermine en partie leur épuration, les mécanismes de régulation restent encore à déterminer.

Enfin, la composition en AG du CM module aussi l'efficacité de leur épuration en modulant directement l'activité de la LPL (Nelson et al. 2013; Raclot and Groscolas 1993; Summers et al. 2000).

L'ensemble de ces études tend à conclure que plus les AG relargués par l'hydrolyse seront solubles (donc à courte chaine et avec peu d'insaturations localisées à l'extrémité méthyle de la chaine), et plus la LPL sera efficace. Par ailleurs, la composition en AG des CM peut également modifier la taille des CM et ainsi moduler la vitesse d'épuration (Sakr et al. 1997). En effet, l'efficacité de la LPL est maximale sur des CM sont peu nombreux et de grande taille (Martins et al. 1996; Xiang et al. 1999). Ainsi, les protéines participant à la régulation de la taille des CM comme l'APOA4, le CD36 ou la MTP, pourraient indirectement modifier la vitesse de clearance des CM (Buttet et al. 2016).

c. La dégradation finale des résidus des chylomicrons dans le foie

Après l'hydrolyse des TG à leur surface, les chylomicrons épurés sont appelés *remnants*. Ces *remnants* sont ensuite pris en charge au niveau du foie. Ils vont d'abord entrer dans un espace étroit appelé espace de Disse, entre l'endothélium et les hépatocytes, grâce à l'endothélium fenestré sinusoïdal. Cet espace agit comme un filtre, sélectionnant uniquement les plus petites lipoprotéines (≤ 100nm de diamètre), ce qui exclut les éventuels CM de grand diamètre restants (Fraser, Dobbs, and Rogers 1995; Sherrill and Dietschy 1978). Il a été rapporté que les *remnants* pourraient aussi être appauvris par la LPL libre circulante (Goldberg 1996).

Au niveau du foie, les *remnants* vont s'enrichir en une nouvelle protéine, l'APOE. L'APOE sera ensuite détectée par les hépatocytes grâce au LDLR (*LDL-receptor*) ou au LRP (*LDL-receptor related protein)*. C'est l'APOE qui confère aux *remnants* ou aux LDL la capacité d'être dégradés par le foie (Fraser et al. 1995). On estime qu'environ 50% des *remnants* seront dégradés par cette voie. Ceci permet également l'adressage du cholestérol alimentaire vers le foie (Morita 2016). Les 50% de *remnants* restants subissent d'autres transformations et leur dégradation est plus longue : d'abord un changement de structure protéique avec ajout notamment de l'APOB100, qui leur confère des propriétés proches des HDL.

Des échanges de composés lipidiques interviennent aussi, catalysés par la CETP (*cholesterol ester transfert protein)*. La CETP catalyse le transfert des TG restants des VLDL circulantes vers les HDL, ainsi que le transfert du cholestérol des HDL vers les VLDL, qui deviennent, du coup, des LDL. Les HDL et les LDL seront dégradés par le foie après détection respectivement par le récepteur SRB1 (*scavenger receptor class B - type 1*) et par le LDLR et/ou le LRP, qui ont une plus forte affinité pour l'APOE que pour l'APOB100 (Morita 2016)(Figure 31).

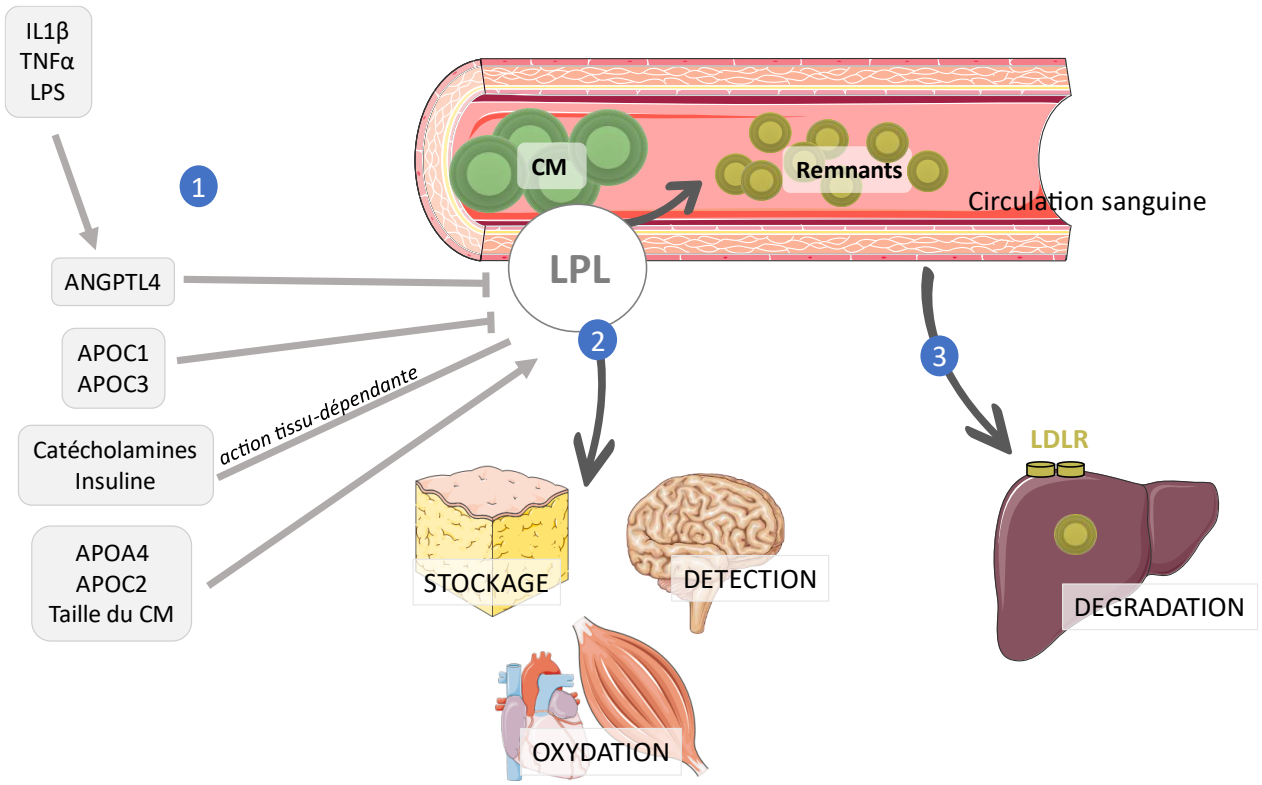


Figure 31 : Schéma du métabolisme post-intestinal des chylomicrons et du rôle central de la LPL

1) La LPL est un régulateur clé du métabolisme post-intestinal des chylomicrons (CM). Son activité est contrôlée par des cytokines (IL1β, TNFα), par les LPS bactérien, par des protéines portées par les lipoprotéines circulantes (APOC1, APOC3, APOA4 et APOC2), par des hormones (catécholamines, insuline) ou encore par la taille des CM circulants. **2)** A la surface des capillaires sanguins, la LPL hydrolyse les TG portés par les CM qui deviennent des *remnants*. Les AG libérés dans la circulation peuvent être stockés, oxydés, ou encore activer des signaux de détection, selon le tissu cible. **3)** Au niveau du foie, environ 50% des *remnants* s'enrichissent en APOE et seront dégradés après reconnaissance par les récepteurs LDLR. Les 50% de *remnants* restants sont dégradés dans le foie par une autre voie après ajout notamment d'APOB100 (Voir aussi Figure 30) (Données : synthèse des sources citées dans cette section)

Si ces lipoprotéines s'accumulent dans la circulation, on observe une hypertriglycéridémie. Et si l'état inflammatoire de l'individu est important, les LDL circulantes peuvent s'oxyder, ce qui favorise la formation de cellules spumeuses et de plaques d'athéromes. L'hypertriglycéridémie est donc un facteur de risque des maladies cardio-vasculaires.

Cependant, des études sont encore nécessaires pour déterminer précisément quelles lipoprotéines circulantes sont les plus athérogènes. Les *remnants* des CM sont très riches en cholestérol mais sont décrits comme trop gros pour être incorporés directement aux plaques d'athéromes. En outre, les patients atteints d'hyperchylomicronémie familiale à cause d'un défaut de LPL ne développent pas toujours de maladies cardio-vasculaires avec plaques d'athérome malgré une hypertriglycéridémie très élevée (Tada et al. 2019).

La régulation de l'épuration et de la dégradation des CM est donc un phénomène déterminant dans le développement des maladies cardio-vasculaires, qui représentaient 31% de la mortalité mondiale totale en 2017 (World Health Organisation 2017). Les principaux facteurs activateurs de la LPL d'origine intestinale sont la taille et la composition des chylomicrons, et nous avons expliqué comment la qualité et la quantité des lipides alimentaires peuvent réguler ces facteurs.

Il a été montré précédemment dans notre équipe que la protéine CD36, qui fait l'objet de mon travail de thèse, peut moduler la taille des chylomicrons sécrétés par l'intestin, en contrôlant notamment l'enzyme clé MTP (Buttet et al. 2016). De plus, chez l'homme, des polymorphismes du CD36 sont associés à une sécrétion de CM de plus petite taille et dégradés plus lentement (Masuda et al. 2009). Ainsi, CD36 pourrait indirectement moduler le métabolisme post intestinal des lipides.

d. Le cas des autres molécules transportées par les chylomicrons

Les chylomicrons (CM) transportent également d'autres composés lipophiles, comme les vitamines liposolubles (ADEK) ou des LPS (Ghoshal et al. 2009; Reboul 2018; Vors et al. 2015). Les CM peuvent aussi échanger des composés (LPS ou apolipoprotéines) à partir des lipoprotéines circulantes. Ces composés transportés par les CM seront adressés, comme les lipides, aux différents tissus cibles (cœur, tissu adipeux, foie, …). Le cas des LPS, particulièrement intéressant en contexte d'obésité, est développé dans ce paragraphe.

Quelques hypothèses sur l'incorporation des LPS dans les chylomicrons

Les LPS, macromolécules constitutives des parois des bactéries Gram- (Figure 8 p39) peuvent entrer dans le milieu intérieur notamment au niveau de l'intestin. Les LPS sont des molécules d'environ 10-15kDa (Akiba et al. 2020). La présence de LPS en faible concentration (1-200pg/ml) dans le plasma de sujets humains en bonne santé indique qu'il peuvent être absorbés en conditions normales sans déclencher de réaction inflammatoire (Laugerette et al. 2011).

Aucun consensus scientifique n'est établi quant à l'entrée des LPS microbiens dans les cellules épithéliales intestinales. On sait néanmoins qu'une alimentation riche en lipides peut favoriser la prolifération de bactéries Gram- dans la lumière intestinale (Cani et al. 2008; Cani, Neyrinck, et al. 2007), et que l'absorption des lipides peut déclencher une perméabilité intestinale au moins transitoire (Genser et al. 2018; Ji et al. 2011; Kvietys et al. 1991; Zhang et al. 2018). Il a donc été proposé que les LPS entrent dans le milieu intérieur au travers de la barrière épithéliale, par voie paracellulaire.

L'autre voie d'entrée possible des LPS est le transport trans-épithélial assuré par les cellules M, capables de prélever des antigènes et des microorganismes complets dans la lumière intestinale. En effet, il a déjà été montré que les cellules M participent à l'internalisation des LPS de la bactérie Gram- *Vibrio cholerae* chez le lapin (Pierce et al. 1987). Les cellules M transmettent les antigènes aux cellules inflammatoires, mais étant donné leur proximité avec les entérocytes, il se pourrait que pendant l'exocytose des LPS côté basal, elles les rendent accessibles aux entérocytes. De plus, *in vitro,* les cellules M ont aussi une fonction sécrétoire (notamment d'IL1) en réponse à une stimulation par des LPS (Pappo and Mahlman 1993). Par ailleurs, il a été démontré que les cellules épithéliales intestinales sécrètent des LBP (*LPS binding protein)* en réponse aux cytokines circulant à leur pôle basal ou apical (Molmenti, Ziambaras, and Perlmutter 1993; Vreugdenhil et al. 1999).

Bien que cette étape d'entrée des LPS dans les entérocytes soit encore mystérieuse, il a été mis en évidence qu'un régime hyperlipidique augmente le passage des LPS, et que ces derniers peuvent être incorporés directement dans les CM pendant la phase d'expansion du préCM (données *in vitro)* (Ghoshal et al. 2009; Laugerette et al. 2012), notamment en remplacement des phospholipides car ils ont une structure similaire (Figure 8) (Hersoug et al. 2018; Levels et al. 2005). Une étude récente sur un modèle murin de KO-MTP intestinal inductible a aussi démontré qu'un défaut de sécrétion de CM est lié à une augmentation des bactéries Gram- dans la lumière (Xie et al. 2019).

Une étude publiée cette année démontre pour la première fois *in vivo* deux modes de transport des LPS, grâce à du LPS marqué mais aussi grâce à de la microscopie (Akiba et al. 2020) :

- une voie transcellulaire physiologique, lente et saturable, qui permet l'entrée des LPS dans la lymphe par incorporation dans les CM. D'après les auteurs, les LPS ainsi transportés sont plus vites détoxifiés par le foie et ont donc un potentiel inflammatoire limité, ce qui sera discuté dans le paragraphe suivant.
- une voie alternative paracellulaire, qui permet l'entrée des LPS directement dans la veine porte. Cette voie d'entrée serait plus délétère et augmenterait dans un contexte d'inflammation.

Les mécanismes d'entrée des LPS ne sont donc toujours pas parfaitement élucidés mais toutes les études confirment un lien multiple entre l'absorption des lipides et l'endotoxémie post-prandiale.

Dans cette même étude, les auteurs montrent également que l'IAP (*intestinal alkalin phosphatase),* en clivant les LPS, permet de limiter leur entrée par les CM (Akiba et al. 2020). Ce mécanisme permettrait également de réduire l'entrée des LPS au travers des jonctions serrées. De façon très intéressante, il a été montré que l'IAP et le CD36 sont colocalisés dans les *rafts* lipidiques (Lynes and Widmaier 2011). Le CD36 pourrait donc participer à la détoxification des LPS au niveau intestinal.

Le devenir des LPS transportés par les CM

Si les LPS peuvent aussi passer de la lumière intestinale au milieu intérieur indépendamment de la sécrétion de CM, une fois dans la circulation, ils sont majoritairement transportés par des lipoprotéines, après séquestration par des LBP (*LPS binding protein)*. Ces LBP sont présentes notamment à la surface des CM (Kallio et al. 2008; Vreugdenhil et al. 2003). Il a été démontré par une équipe dijonnaise que la PLTP circulante (*phospholipid transport protein),* capable d'échanger des phospholipides entre les lipoprotéines circulantes, assure également le transfert des LPS circulants vers les lipoprotéines. En effet, les animaux KO-PLTP subissant une injection de LPS ont un défaut de détoxification des LPS et une plus forte sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, associée à une plus forte mortalité (Gautier et al. 2008; Hersoug et al. 2018).

Le transport des LPS par les lipoprotéines inhibe leur potentiel inflammatoire et diminue la sécrétion de TNFα dans la circulation, ce qui pourrait expliquer pourquoi le taux de survie suite à une endotoxémie augmente en cas d'injection concomitante de LPS et de CM (Akiba et al. 2020; Harris et al. 1993; Vreugdenhil et al. 2001, 2003). Certains auteurs estiment donc que le transport de LPS par les CM est physiologique et protecteur.

Toutefois, en période post-prandiale, les CM ne rejoignent la circulation sanguine qu'au niveau de la veine sous-clavière, le foie n'est donc pas le premier organe cible. Il est donc plus probable que les LPS transportés par les CM soient d'abord métabolisés dans le tissu adipeux, où ils peuvent déclencher des phénomènes inflammatoires et obésogènes (voir p28) (Clemente-Postigo et al. 2019; Gregor and Hotamisligil 2011; Lundgren and Thaiss 2020).

Il existe très peu de données sur les mécanismes d'entrée des LPS dans le tissu adipeux, mais plusieurs études concordent à proposer un mécanisme global de réponse aux LPS (Figure 32) :

- les LBP faciliteraient le transfert des LPS à la protéine membranaire CD14 (*cluster of différenciation – 14)*, présente dans les *rafts*.
- CD14 transfèrerait ensuite les LPS au complexe formé de TLR4 (*toll-like receptor 4)* et de MD-2 (ou LY96 *lymphocyte antigen 96*), toujours dans les *rafts*.
- La dimérisation du complexe TLR4/MD-2 déclencherait l'assemblage intracellulaire d'un autre complexe (TIRAP, MYD88 et des kinases IRAK) entrainant ainsi la libération de cytokines comme TNFα ou IL6 (Chow et al. 1999; Plóciennikowska et al. 2015; Zanoni et al. 2011).

Par ailleurs, une étude sur des macrophages en culture montre que les lipides (l'acide palmitique) et les LDL pourraient potentialiser l'effet des LPS en augmentant notamment la sécrétion d'IL6 et d'IL1β (Ann et al. 2018). Cet enchainement dépendant des protéines des *rafts* CD14 et TLR4/MD-2 est aussi proposé comme un déclencheur de l'internalisation des LPS circulants par macropinocytose dans les macrophages. La phagocytose des LPS semble être indépendante de CD14 et l'endocytose nécessite aussi des clathrines (Plóciennikowska et al. 2015).

Ainsi, la métabolisation des LPS microbiens, transportables par les CM induit une réponse inflammatoire transitoire qui peut devenir chronique en cas de consommation accrue de lipides, de dysbiose, ou d'obésité. L'absorption intestinale des lipides est donc étroitement et multiplement liée à l'endotoxémie et à l'état inflammatoire chronique observés notamment en cas d'obésité.

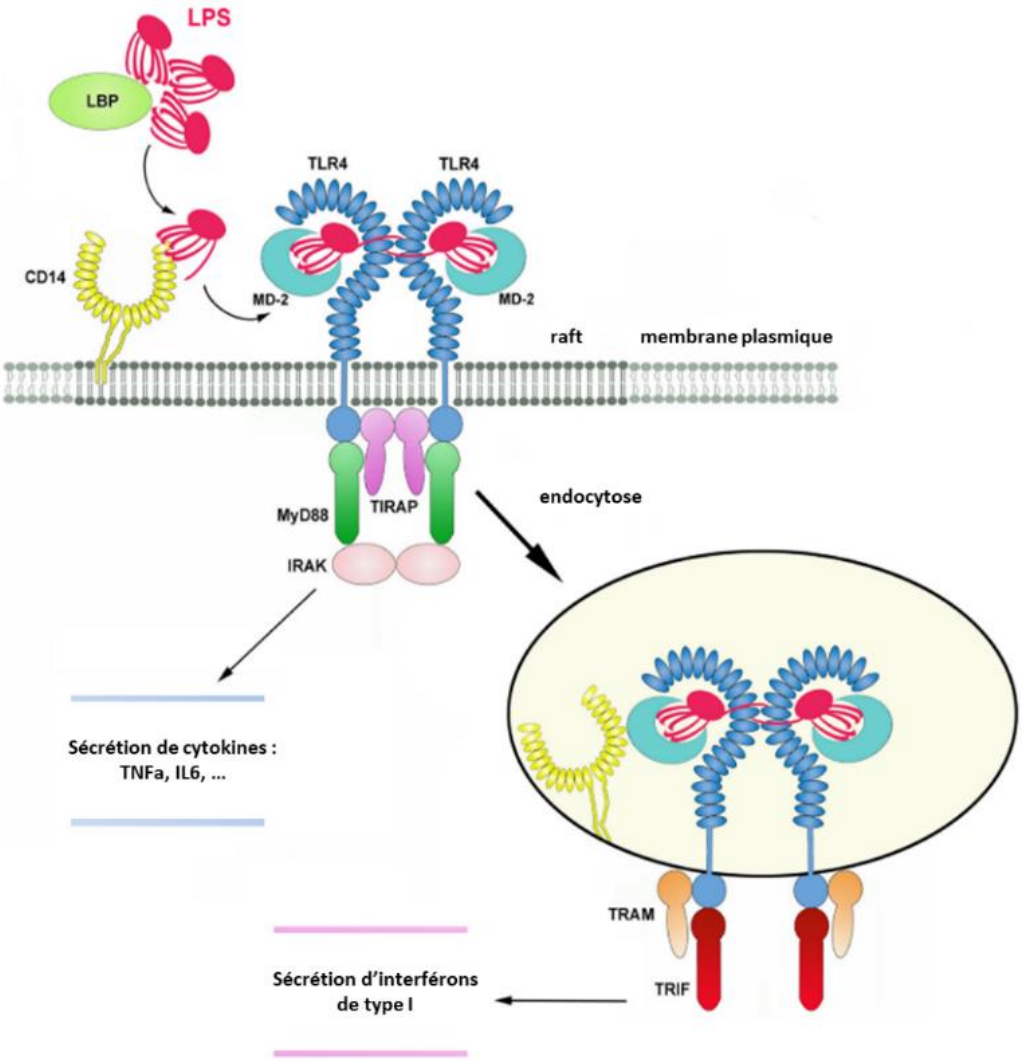


Figure 32 : Schéma de l'activation du complexe protéique CD14/TLR4/MD-2 par les LPS

Les *LPS-binding protein* (LBP) lient les LPS et facilitent son transfert vers la protéine membranaire CD14, qui permet la prise en charge des LPS par le complexe protéique TLR4/MD-2. La dimérisation de ce complexe induit le recrutement des protéines TIRAP, MyD88 ainsi que des kinases IRAK, qui déclenche la sécrétion de cytokines. Dans un second temps, l'endocytose de ce complexe protéique déclenche une voie de signalisation qui aboutit à la sécrétion d'interférons de type I. (Adapté d'après Plóciennikowska et al, 2015)

De nombreuses études décrivent aussi un rôle majeur du CD36 de la réponse au LPS, en association avec des TLR, dans les macrophages ou les cellules épithéliales (Baranova et al. 2012; Cao et al. 2016; Triantafilou et al. 2007). Nous l'avons vu, le récepteur CD36 est souvent impliqué dans les mécanismes de régulation du métabolisme lipidique, de l'inflammation et des pathologies associées à l'obésité. Comment le récepteur ubiquitaire CD36 module tous ces paramètres ? Quelle pourrait être la part intestinale du CD36 dans ces pathologies ? Les rôles connus du CD36, dans l'intestin et ailleurs, sont résumés dans le prochain chapitre, afin de mieux comprendre l'intérêt de mon travail de thèse.

Chapitre 4

LE RECEPTEUR MULTIFONCTIONNEL CD36

A. STRUCTURE ET LOCALISATION

Dans les années 80, le CD36 a d'abord été mis en évidence dans les monocytes et les cellules endothéliales. Puis en s'intéressant à d'éventuelles translocases de lipides, l'existence du CD36, d'abord baptisé *fatty acid translocase* (FAT) a été démontrée dans les adipocytes (Abumrad et al. 1993; Harmon, Luce, and Abumrad 1992). Depuis, il a été démontré que le gène *Cd36* est très conservé dans l'évolution, on le retrouve chez les oiseaux, les poissons, les mammifères, la drosophile ou encore les nématodes, et qu'il s'exprime dans de nombreux organes.

a. Un gène en lien avec l'obésité exprimé dans de nombreux organes

Chez l'homme, le gène Cd36 est situé sur le chromosome 7 (7q21.11) et le plus grand transcrit codant (CD36-214) possède 15 exons dont 12 codants. Ce gène est exprimé entre autres dans le tissu adipeux, la rate, le cœur, le muscle, l'intestin grêle, le poumon, le cerveau, la langue. La protéine CD36 encodée par ce transcrit (parfois appelée SR-B2) possède 472 acides aminés (Ensembl.org; Fernandez-Ruiz et al. 1993). Récemment, il a été montré que l'homologue de CD36 chez la drosophile, SNMP1 (*sensory neuron membrane protein 1),* exprimé dans les neurones du bulbe olfactif sert de détecteur de phéromones dérivées des lipides (Gomez-Diaz et al. 2016).

Chez l'homme, plus d'une vingtaine de SNP (*single nucleotide polymorphism)* ont été décrits pour CD36, et certains sont associés à l'obésité ou à des physiopathologies de l'obésité (Love-Gregory et al. 2008, 2016; Love-Gregory and Abumrad 2011)(Tableau 12). Les niveaux plasmatiques de la protéine CD36 ont également été associé à l'obésité androïde (Madrigal-Ruíz et al. 2016; Y. Wang et al. 2019). Enfin, des études sur le modèle murin CD36-/- ont également permis de mettre en évidence de nombreuses fonctions de cette protéine en lien avec la consommation alimentaire et l'obésité, nous y reviendrons.

Tableau 12 : Principaux polymorphismes de CD36 chez l'homme et leurs phénotypes associés à l'obésité et aux dyslipidémies
(Adapté d'après Love-Gregory and Abumrad, 2011 et Love et al. 2008)

SNP	Paramètres associés
rs10081383	Diminution des CM circulants
rs1049654	HDL circulants, Syndrome métabolique
rs1049673	AGL circulants, Syndrome métabolique
rs12535593	Diminution des CM circulants
rs13230620	Diminution des CM circulants
rs13246513	HDL circulants, Syndrome métabolique
rs1334513	Syndrome métabolique
rs1358337	HDL circulants
rs1527479	HDL circulants
rs1761663	IMC
rs1761667	AGL circulants, HDL circulants
rs1984112	Triglycéridémie, AGL circulants
rs2048474	Diminution des CM circulants
rs2151916	LDL circulants
rs3211842	LDL, HDL et TG circulants
rs3211870	HDL circulants
rs3211883	IMC, Tour de taille
rs3211909	HDL circulants
rs3211938	HDL circulants, Syndrome métabolique
rs3211956	Tour de taille
rs37920	Augmentation des CM circulants et des TG
rs7755	LDL circulants, Syndrome métabolique
rs9784998	HDL circulants, IMC, Tour de taille

b. Une protéine transmembranaire

CD36 est une glycoprotéine transmembranaire de 88 kDa (472 acides aminés) (Abumrad et al. 1993; Poirier et al. 1996). La structure primaire du CD36 est très conservée chez les mammifères. Ses deux domaines transmembranaires définissent 1 domaine extracellulaire et 2 extrémités intracellulaires. (Pepino et al. 2014) (Figure 33).

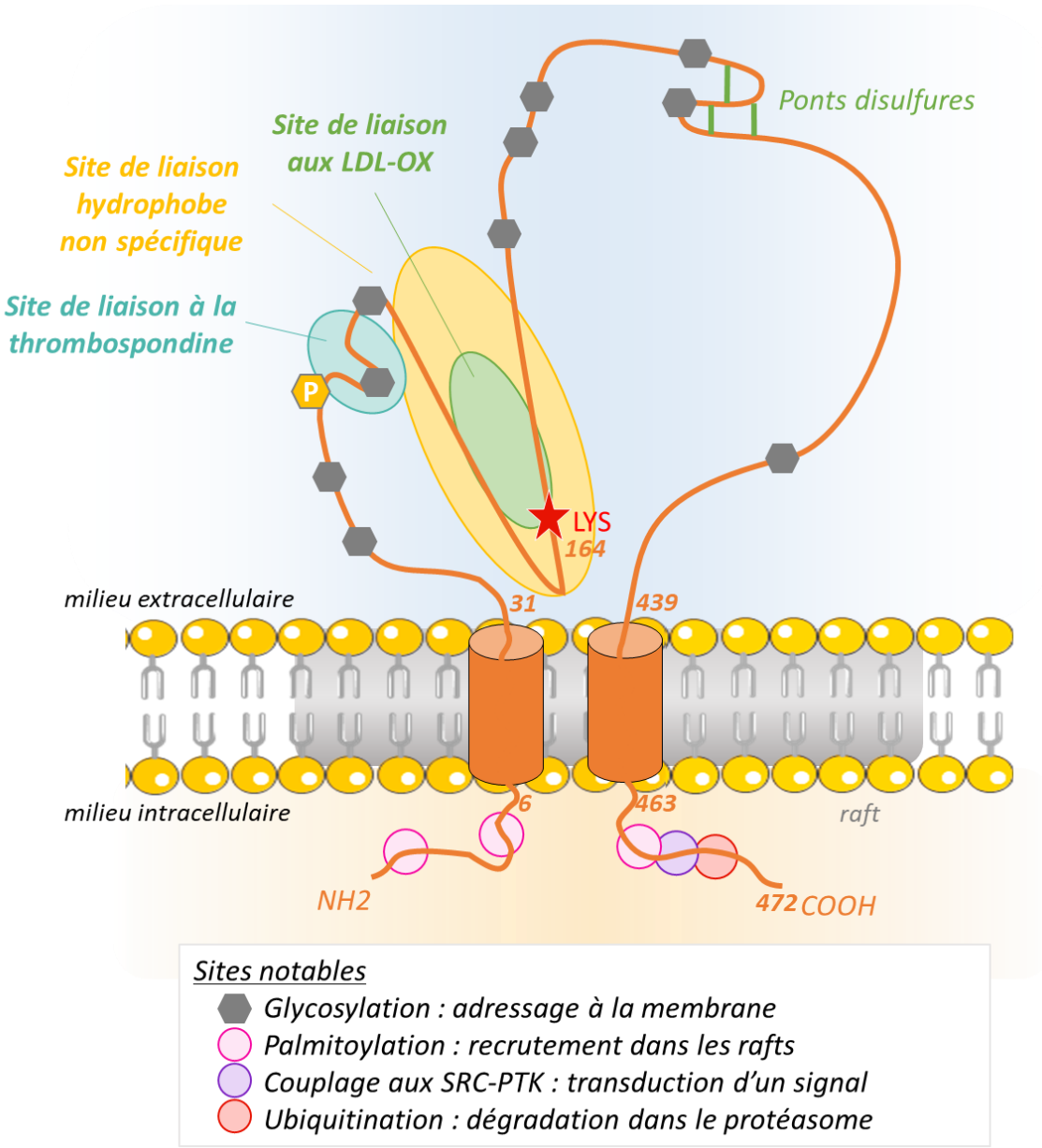


Figure 33 : Structure du récepteur ubiquitaire transmembranaire CD36
CD36 est une protéine transmembranaire localisée dans les *rafts*, avec côté extracellulaire, deux sites de liaison distincts, et côté intracellulaire, un site de couplage avec des kinases. LYS : lysine (Données : Pepino et al., 2014 et Martin et al., 2011)

Côté intracellulaire, ses deux courtes extrémités (acides aminés 1 à 6 et 463 à 472) peuvent être palmitoylées au niveau de certaines cystéines, ce qui est nécessaire au recrutement de CD36 dans les *rafts* de la membrane plasmique (Martin et al. 2011; J. Wang et al. 2019). La partie C-terminale peut interagir avec les SRC-PTK (*protein-tyrosine kinase)* et donne au CD36 la capacité d'activer des voies de signalisations intracellulaires (Martin et al. 2011; Pepino et al. 2014).

CD36 possède également des sites de glycosylations, nécessaires à l'adressage à la membrane. CD36 peut également subir une mono- ou une poly-ubiquitination. CD36 est donc une protéine régulée par de nombreux mécanismes post-traductionnels.

Côté extracellulaire (acides aminés 31 à 439), la structure de CD36 forme plusieurs sites de liaison : un site hydrophobe, un site de liaison spécifique à la thrombospondine, et un site de liaison aux LDL-Ox (Figure 33). CD36 est donc un *scavenger-receptor* qui reconnait des motifs particuliers retrouvés dans de nombreux ligands. Le site de liaison hydrophobe constituerait comme un pore à proximité de la membrane plasmique, favorisant ainsi le rapprochement du ligand avec la membrane. La liaison des AGLC avec le CD36 dépend de la lysine 164 (Kuda et al. 2013). La grande diversité de ligands possibles pour CD36 soutient l'hypothèse d'une grande diversité de fonctions.

Il est important de noter que le SSO (*SulfoSuccinimidyl-Oleate*), souvent considéré comme un inhibiteur de CD36, se lie sur le site de liaison hydrophobe. Il inhibe donc précisément la liaison du CD36 à certains ligands dont les AGLC, et la question reste ouverte sur sa capacité à déclencher des signalisations au même titre que les AGLC (Jay et al. 2020; Kuda et al. 2013; Niot et al. 2009).

c. Une protéine couplée aux SRC-kinases

Comme schématisé Figure 33, CD36 possède un site d'interaction avec les kinases SRC-PTK. Le rôle de CD36 dans la signalisation a d'abord été décrit dans les macrophages (Silverstein and Febbraio 2009). Au niveau des bourgeons du goût, CD36 active notamment les kinases FYN et YES. Ces kinases phosphoryleraient à leur tour la PLC (phospholipase C), qui permet la libération intracellulaire d'ions calcium (El-Yassimi et al. 2008; Laugerette et al. 2005).

Cette fonction de détecteur des AGLC au niveau lingual est dérégulée dans un contexte d'obésité (Chevrot et al. 2013; Gaillard et al. 2008) (voir p38), ce qui suggère un rôle clé du CD36 dans la détection des lipides dans un contexte d'obésité.

d. Une ubiquitination fonctionnelle

A son extrémité C-terminale, la protéine CD36 peut subir une mono- ou une poly-ubiquitination. **La mono-ubiquitination**, médiée par Parkin, une ligase à ubiquitine impliquée dans la maladie de Parkinson, stabilise CD36 dans la membrane plasmique. Ceci pourrait expliquer en partie l'accumulation de lipides et la neurotoxicité observée dans la maladie de Parkinson. Plus récemment, il a été proposé que la kinase AMPK module par deux fois la stabilisation de CD36 : en inhibant indirectement l'expression de Parkin *via* le gène *Fto*, et en modulant la translocation du CD36 à la membrane *via* la voie AKT (Abumrad and Moore 2011; Kim et al. 2011; W. Wu et al. 2020).

Au contraire, la **poly-ubiquitination** (sur la lysine K48 de l'ubiquitine), adresse CD36 au protéasome et déclenche ainsi sa dégradation. Cette poly-ubiquitination est déclenchée notamment en réponse à la liaison des AGLC. Au niveau de l'intestin, il a été démontré que la dégradation intervient très rapidement, dès 30 min à 1h après sa liaison avec un AGLC. Cette dégradation semble nécessaire à l'induction de la voie de signalisation au niveau intestinal (Tran et al. 2011).

La poly-ubiquitination du CD36 est inhibée par l'hyperinsulinémie post-prandiale et, réciproquement, module la réponse à l'insuline (Buttet et al. 2016; Samovski et al. 2018; Sun et al. 2017). Ceci est cohérent avec l'observation que CD36 est nécessaire à l'activation d'AKT (voie commune à la signalisation de l'insuline) dans les cellules gastriques (Pan et al. 2019). CD36 possède donc une grande diversité de fonctionnalités, qui dépendent des tissus dans lesquels il est exprimé.

B. DES FONCTIONS DIVERSES SELON LES TISSUS

a. Captage et métabolisation des AG

Dans le tissu adipeux

Depuis les années 90, de nombreuses études ont confirmé le rôle de CD36 dans le captage des lipides par les adipocytes et par les macrophages du tissu adipeux (Abumrad et al. 1993; Cai et al. 2012; Febbraio et al. 1999). Effectivement, les souris CD36-/- prennent moins de masse grasse que des souris contrôles (Hajri et al. 2007). CD36 favoriserait l'entrée des AG dans les cellules en augmentant leur estérification intracellulaire plutôt qu'en augmentant le trafic au travers de la membrane (Hamilton 2007; Jay et al. 2020; Xu et al. 2013).

Dans le muscle

De même, il a été démontré que CD36 contribue à l'entrée de 40 à 75% des AG dans les cellules musculaires, et y favorise leur oxydation (Abumrad and Goldberg 2016; Coburn et al. 2000, 2001), notamment *via* l'action des facteurs de transcription PPAR (Nahlé et al. 2008; Sun et al. 2017). Par ailleurs, l'expression de CD36 est régulée par la dépense énergétique et l'activité physique.

Plus récemment, des auteurs ont montré sur un modèle murin de déficience en CD36 spécifiquement dans le muscle, que CD36 est indispensable à la réponse musculaire à l'insuline et donc à l'adaptation de l'utilisation de glucose dans le cas d'une baisse de l'apport alimentaire (Samovski et al. 2018). L'interaction entre le CD36 et le récepteur à l'insuline dépend des kinases FYN et est activée par les AGPI (Samovski et al. 2018). Toutes ces données convergent vers des mécanismes où CD36 module l'entrée des AG mais surtout leur devenir dans la cellule.

b. Réponse inflammatoire dans les macrophages

Dans les macrophages, la liaison des LDL-Ox au CD36 entraine l'accumulation des AG dans les macrophages. Cette liaison active également la voie NFκb, et déclenche l'augmentation de ROS, la sécrétion de cytokines et la formation de cellules spumeuses (Chen et al. 2019; Podrez et al. 2002; Stewart et al. 2010). CD36 régule donc des phénomènes inflammatoires à l'origine de la formation de plaques d'athéromes et donc précurseurs du développement des maladies cardio-vasculaires.

Le CD36 est également impliqué dans la réponse aux bactéries Gram-. En effet, l'abolition de l'expression de CD36 dans des macrophages en culture inhibe la production de ROS induite par une protéine de la paroi bactérienne (le canal OmpU *outer membrane protein U*)de *Vibrio cholerae* (Prasad, Dhar, and Mukhopadhaya 2019), ce qui suggère un rôle clé du CD36 dans la détection de cette protéine. De plus, des co-cultures d'adipocytes et de macrophages ont permis de mettre en évidence que le CD36 modère la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires en réponse aux LPS (Cai et al. 2012; Prasad et al. 2019).

CD36 semble aussi impliqué dans l'internalisation des Gram-, puisque l'internalisation de *Escherichia coli* et la réponse inflammatoire à son LPS sont dépendantes de l'interaction entre CD36 et TLR4 (Cao et al. 2016; Plóciennikowska et al. 2015; Stewart et al. 2010).

Il a aussi été observé que CD36 module également la réponse inflammatoire aux bactéries Gram+, notamment à l'infection dermique par *Staphylococcus aureus* (Castleman et al. 2015; Hoebe et al. 2005).

Même si la liaison du CD36 à ces composés bactériens n'a pas été complétement caractérisée, l'ensemble des études s'accorde à dire que les ligands induiraient l'assemblage d'un hétérodimère entre CD36 et au moins un TLR puis l'activation de l'inflammasome NLRP3 (*NOD-like receptor, pyrin domain containing 3)*. Les TLR et le CD36 sont des protéines membranaires retrouvées conjointement dans les *rafts*. Ce mécanisme aboutirait à la sécrétion de cytokines par les macrophages (notamment d'IL1β, TNFα, IL6 ou IL10) (Kagan and Horng 2013; Sheedy et al. 2013; Stewart et al. 2010; Zhao et al. 2019). De façon très intéressante, une étude suggère que le CD36 pourrait inhiber la formation du complexe TLR/CD14 et au contraire inhiber la sécrétion d'IL1β par les macrophages (Zoccal et al. 2018).

De plus, la liaison du CD36 à la thrombospondine-1 et au collagène dans les cellules endothéliales microvasculaires inhibe aussi l'angiogenèse et module l'agrégation plaquettaire (Silverstein and Febbraio 2009), ce qui lui confère un autre rôle dans la réponse immunitaire.

Enfin, le CD36 est aussi nécessaire à la réponse inflammatoire à d'autres ligands comme le pathogène *Plasmodium falciparum* causant le paludisme, ou le peptide β-amyloïde impliqué dans la maladie d'Alzheimer. En effet, chez les animaux CD36-/- l'activation des kinases ERK et JNK par *P. falciparum* et la sécrétion de TNFα diminuent tandis que la mortalité suite à l'infection est augmentée (Cabrera et al. 2019; Patel et al. 2007; Thylur et al. 2017).

De même, au niveau du cerveau, le CD36 active une cascade de signalisation nécessaire à la réponse déclenchée par la liaison du peptide β-amyloïde (Moore et al. 2002).

Le CD36 est donc un récepteur qui médie la réponse inflammatoire à de nombreux ligands dans différents tissus, par différents mécanismes. Notre équipe a également démontré que le CD36 est nécessaire à la réponse inflammatoire induite par la consommation d'AGPI (Traynard 2014), mais le rôle des différents types cellulaires est encore imprécis (de Wit et al. 2008).

c. Détection des lipides dans la langue et l'hypothalamus

Comme déjà décrit, le CD36 permet la détection très précoce des lipides au niveau de la sphère orale et déclenche une réponse physiologique caractérisée notamment par l'augmentation des sécrétions digestives et par une modification de la prise alimentaire (Abdoul-Azize et al. 2013; Khan et al. 2020).

Dans les neurones de l'hypothalamus ventro-médian, zone de la régulation de la satiété. l'utilisation d'un ARN anti-sens contre CD36 réduit de 50% la hausse de calcium intracellulaire et diminue l'expression des peptides régulateurs de la prise alimentaire (AGRP et POMC) (Le Foll et al. 2009, 2013; Moullé et al. 2013). Ainsi, la dernière hypothèse à ce jour est que, dans l'hypothalamus comme dans la langue, le CD36 agisse comme un détecteur des AG en induisant une augmentation de calcium intra-cellulaire nécessaire à l'activation de certaines zones cérébrales impliquées dans la prise alimentaire (Cruciani-Guglielmacci and Magnan 2017; Le Foll 2019; Magnan et al. 2015).

C. UN ROLE DANS LES FONCTIONS FONDAMENTALES INTESTINALES

Au niveau intestinal, le CD36 est exprimé dans les macrophages circulants, les entérocytes, les cellules entéroendocrines et dans les cellules endothéliales. Il n'est pas exprimé dans les cellules à mucus, et aucune information n'existe à ce jour quant à son expression dans les cellules m ou les cellules *tuft*.

Plus particulièrement, CD36 est fortement exprimé au niveau apical des entérocytes de la partie proximale de l'intestin (duodénum et jéjunum), chez l'homme comme chez la souris (Lobo et al. 2001; Masson et al. 2010; Poirier et al. 1996).

De nombreux travaux réalisés sur le modèle CD36-/- ont permis de déterminer que le CD36 est impliqué dans toutes les fonctions fondamentales de l'intestin, mêmes si les mécanismes sont encore imprécis.

a. Rôle dans la fonction endocrine

Comme déjà décrit précédemment, la sécrétion des hormones CCK (cholécystokinine) et SCT (sécrétine) par les cellules entéroendocrines est déclenchée par les acides gras au niveau du duodénum (Tableau 7 p79) Or, il a été mis en évidence que la sécrétion de CCK et de SCT en réponse aux lipides est réduite de près de 50%.

La sécrétion de ces hormones dépend aussi de l'augmentation du calcium intracellulaire et du messager secondaire AMPc (Sundaresan et al. 2013). De même, la sécrétion du peptide satiétogène OEA (oleoyléthanolamide) en période post-prandiale dépend du CD36 (Guijarro et al. 2010; Sundaresan et al. 2013). Réciproquement, l'OEA augmente l'expression intestinale de CD36 et l'absorption de lipides (Schwartz et al. 2008). Davantage de travaux sont donc nécessaires pour élucider les mécanismes impliqués dans le rôle du CD36 sur la sécrétion d'hormones. Puisqu'il a été décrit un lien entre obésité et dysfonction du CD36, ces résultats pourraient aussi contribuer à expliquer la modification du comportement alimentaire chez les obèses.

Pourtant les souris CD36-/- présentent une prise alimentaire diminuée. Ceci pourrait s'expliquer par un retard d'absorption intestinale qui déclencherait des mécanismes de rétrocontrôle regroupés sous le terme de frein iléal (Sclafani et al. 2007).

b. Rôle dans la synthèse et la sécrétion de chylomicrons

La question du rôle exact du CD36 dans l'absorption des lipides au niveau intestinal ne fait pas encore consensus dans la communauté scientifique. En effet, certaines études ayant mis en évidence que CD36 facilite l'absorption des lipides, on voit encore aujourd'hui des auteurs présenter le CD36 comme un transporteur des lipides. Pourtant, on sait depuis une vingtaine d'années que les souris CD36-/- en régime normal ne présentent pas de défaut d'absorption des lipides ni d'hypertriglycéridémie (Drover et al. 2005, 2008; Goudriaan et al. 2002).

Par contre, lorsque ces mêmes souris sont soumises à un régime enrichi en lipides, on observe un retard d'absorption des lipides caractérisé par un recrutement de l'iléon, d'ordinaire peu impliqué dans l'absorption des lipides (Drover et al. 2005).

En outre, on observe chez ces animaux une sécrétion de CM jusqu'à 35% plus petits, et dont l'épuration et la dégradation est retardée (Drover et al. 2005; Goudriaan et al. 2005; Masuda et al. 2009). Le CD36 contrôle donc bien l'absorption des lipides au niveau intestinal, mais n'est pas nécessaire à l'entrée des AGLC dans les entérocytes.

En effet, la mesure des concentrations en AG dans la lumière intestinale et le milieu intérieur démontre que si le CD36 a un rôle primordial dans l'entrée des AG dans les adipocytes ou les myocytes, il ne permet pas d'assurer l'entrée des AG dans les entérocytes au cours de l'absorption (Cifarelli and Abumrad 2018). CD36 peut lier les AGLC avec une affinité de l'ordre du nM et avec une stœchiométrie de 1 mol pour 1 mol d'AGLC. Cette affinité serait bien insuffisante pour assurer l'entrée des AG dans les entérocytes au pic d'absorption. Il semble que l'affinité du CD36 pour les AGCC et les AGCM soit très faible ou nulle (Pepino et al. 2014; Su and Abumrad 2009).

Enfin, les travaux menés par notre équipe ont confirmé *in vivo* et *ex vivo* (avec un modèle d'anse intestinale isolée conservant toutes les caractéristiques physiologiques de l'intestin), que le captage des AGLC n'est pas diminué en absence de CD36. L'équipe a démontré que la liaison des AGLC au CD36 active les kinases ERK1/2 dans l'intestin et déclenche l'augmentation de l'expression des protéines clés MTP, FABP1 et APOB48, stimulant la sécrétion de plus gros CM (Buttet et al. 2016; Tran et al. 2011).

Pour rappel, la poly-ubiquitination du CD36 et sa dégradation sont nécessaires à cette fonction et observables dès 30 min à 1h après la mise en contact des AGLC (Tran et al. 2011). Ces résultats sont cohérents avec les travaux d'autres équipes (Drover et al. 2005; Love-Gregory et al. 2008; Masuda et al. 2009), et suggèrent un rôle dans les phases précoces de l'ingestion et de l'absorption des lipides.

c. Rôle dans le maintien de la barrière intestinale

Le CD36 n'est pas directement incorporé dans les jonctions serrées de l'épithélium intestinal, mais les dernières données (non publiées) de notre équipe montrent que les CD36-/- ont une perméabilité intestinale augmentée au FITC-Dextran(4kDa). Cette perméabilité s'accompagne d'une diminution de ZO-1, protéine clé des jonctions serrées (ZO-1) (Traynard 2014). Ceci a été confirmé par ailleurs et grâce à un modèle de délétion spécifiquement au niveau des cellules endothéliales, il semble que le CD36 des cellules endothéliales soit, au moins en partie, responsable de ce phénotype (Cifarelli et al. 2016).

Toutefois, la question reste entière sur le rôle du CD36 des autres types cellulaires intestinaux, notamment des cellules épithéliales intestinales (IEC), sur le maintien de la barrière intestinale au cours de l'absorption des lipides. En effet, comme développé plus haut, l'absorption des lipides mais aussi l'obésité sont étroitement liées à une perméabilité intestinale (Genser et al. 2018; Ji et al. 2011; Zhang et al. 2018).

d. Interactions avec le microbiote intestinal

Comme déjà exposé précédemment, la dysbiose observée chez les patients et les souris obèses est caractérisée par une augmentation du ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* au niveau caecal (Cani and Delzenne 2009; Ley et al. 2006). Au regard des données déjà publiées sur l'interaction entre le CD36 et certains pathogènes, et des données préliminaires de notre équipe (Baranova et al. 2012; Cao et al. 2016; Patel et al. 2007; Thylur et al. 2017)(voir p137), le CD36 intestinal semble être un bon candidat pour être un récepteur impliqué dans le maintien de l'écologie microbienne.

Les effets d'une déficience en CD36 sont donc visibles dans de nombreux organes, chez l'homme et l'animal. Et le CD36 est directement associé au contrôle du métabolisme énergétique, de l'endotoxémie, du stockage de lipides, de la prise alimentaire ou encore des réponses inflammatoires. A l'échelle intestinale, le CD36 a été associé à toutes les fonctions intestinales. Mais étant donné la nature ubiquitaire du CD36, aucune donnée bibliographique ne permet de discriminer le rôle du CD36 des différents types cellulaires.

Problématique

OBJECTIFS DE LA THESE

Comme développé dans cette large revue bibliographique, l'épidémie mondiale d'obésité est un problème complexe et on comprend bien l'intérêt de la recherche pour mieux comprendre et prévenir ce problème de santé publique.

Chez les obèses, on observe de nombreuses complications métaboliques pour lesquelles l'intestin semble jouer un rôle fondamental. La dysbiose, la modification des capacités d'absorption et l'endotoxémie métabolique ont une origine intestinale. Mais comme nous l'avons développé, l'hypertriglycéridémie post-prandiale, l'inflammation bas-bruit, les troubles du comportement alimentaire ou encore la modification du métabolisme du tissu adipeux pourraient aussi être des conséquences directes d'une perturbation intestinale. De plus, l'adaptation intestinale des capacités d'absorption à la composition du régime alimentaire semble jouer un rôle fondamental dans l'étiologie de l'obésité.

D'autre part, les lipides alimentaires sont fortement associés à toutes ces perturbations. L'entrée de LPS, la sécrétion d'hormones satiétogènes l'hypertriglycéridémie et la composition microbienne sont modulés par la consommation de lipides. Les mécanismes d'absorption intestinale des lipides sont donc en lien direct avec l'ensemble des complications associées à l'obésité.

Enfin, la protéine CD36 a un rôle fondamental dans le métabolisme des lipides alimentaires. Chez l'homme comme chez l'animal, la délétion du CD36 ou la perturbation de ses fonctions peuvent modifier l'optimisation de l'absorption des lipides, le métabolisme énergétique, le captage des lipides dans les cellules, ou encore l'établissement d'une préférence alimentaire pour les lipides. De plus, le CD36 participe aussi à la détection bactérienne et à la médiation des réactions inflammatoires. Et certains de ses polymorphismes ont été associés à un risque accru de syndrome métabolique. Mais la contribution du CD36 intestinal sur l'ensemble de ces facteurs est encore floue. Plus encore, les données bibliographiques actuelles ne permettent pas de discriminer le CD36 des cellules absorptives, endocrines, inflammatoires et endothéliales dans ces paramètres.

Les cellules épithéliales intestinales (IEC) assurent à la fois la fonction absorptive, endocrine et barrière de l'intestin, et sont en contact direct avec les nutriments et les bactéries de la lumière intestinale. L'objectif de mon travail de thèse était donc de déterminer le rôle du CD36 des IEC dans la prise en charge des lipides alimentaires et dans les perturbations métaboliques associées.

Notre hypothèse de travail était que le CD36 des IEC, en détectant le contenu luminal, contrôle le métabolisme des lipides et participe à la mise en place de l'obésité induite par les lipides alimentaires, et des complications associées.

Pour examiner cette hypothèse, nous avons comparé des souris déficientes en CD36 uniquement au niveau des IEC avec des souris contrôles, mâles et femelles. Dans un premier temps, nous avons étudié le rôle du CD36 des IEC dans la prise en charge des lipides alimentaires et dans l'installation de l'obésité après une surconsommation chronique de lipides. Puis dans un second temps, pour confirmer et expliquer certaines de nos observations, nous avons étudié le rôle du CD36 dans l'adaptation intestinale associée à la surconsommation de lipides. L'ensemble de ce travail a ainsi permis de déterminer le rôle du CD36 des IEC dans l'installation de l'obésité et de l'endotoxémie associées à la surconsommation de lipides.

Résultats – Partie 1

Quel est le rôle du CD36 des IEC dans la prise en charge des lipides alimentaires et dans l'installation de l'obésité induite par les lipides ?

A. DONNEES PRELIMINAIRES

Nous avons élevé des souris CD36-ENT-FL et ENT-KO (fournies par l'équipe de la Dr. Nada Abumrad, Washington University, St Louis, USA). Cette lignée a été générée grâce à la stratégie CRE/LoxP, où l'enzyme de restriction CRE est exprimée sous le contrôle du promoteur de la villine Figure 34 (Cifarelli et al. 2016).

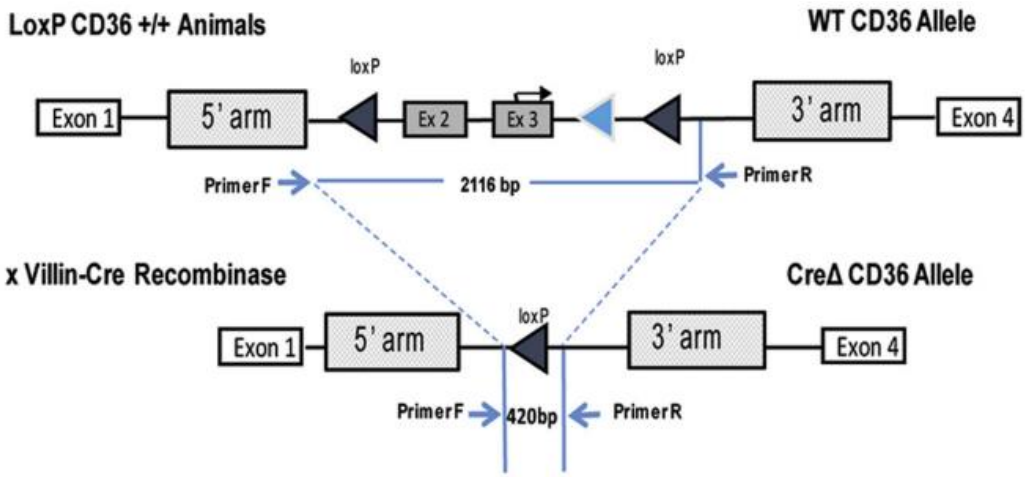


Figure 34 : Schéma de la construction génétique permettant la délétion du CD36 dans le modèle ENT-KO
(Source : Cifarelli et al, 2016)

a. Matériel et méthodes

Nous avons d'abord caractérisé l'expression du CD36 dans notre modèle. Pour ce faire, des animaux mâles âgés de 30 semaines ont été sacrifiés à jeun et l'ARNm *cd36* a été quantifié dans l'intestin, le tissu adipeux péri-épididymaire, le foie et les papilles gustatives, par RT-qPCR.

L'intestin est prélevé comme spécifié Figure 35. Les segments intestinaux destinés à la quantification des gènes sont ensuite ouverts longitudinalement sur glace et la muqueuse intestinale est délicatement grattée et directement stockée à -80°C avant extraction de l'ARN. Le reste du tissu intestinal (musculeuse) est jeté. Les segments intestinaux destinés à la microscopie sont d'abord incubés dans du formol 4%, déshydratés et inclus en paraffine pour permettre de réaliser des coupes histologiques de 5µm (plateforme CellImaP, Université de Bourgogne).

Les coupes sont ensuite déparaffinées et réhydratées dans des bains successifs de xylène et éthanol. Les épitopes sont ensuite démasqués par un traitement de chaleur (15min à 100°C) en milieu acide (10mM de trisodium citrate, pH 6).

Après lavages et blocage en BSA 10%, les coupes sont incubées avec l'anticorps primaire anti-CD36 (#AF2519, R&D system) dilué en BSA 5%, sur la nuit. Une coupe témoin est incubée dans une solution de BSA 5% sans anticorps. Après lavages, l'anticorps secondaire fluorescent (Alexa568 rouge, A11057, Invitrogen) est incubé 1h à l'abri de la lumière. Après lavages, une coloration supplémentaire au Hoechst (bleu) a été réalisée afin de localiser les noyaux cellulaires.

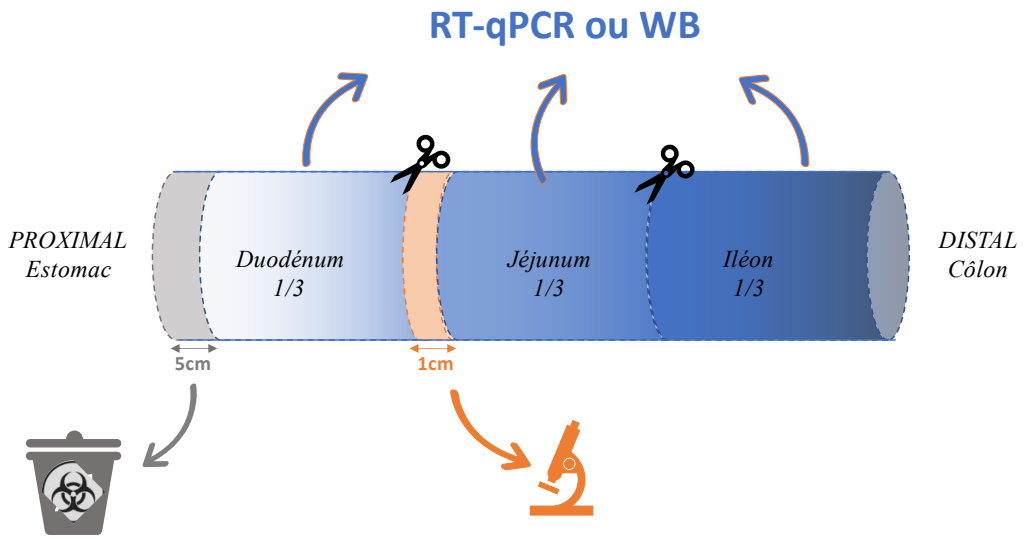


Figure 35 : Schéma de la méthode de segmentation de l'intestin
Après prélèvement de l'intestin, les 5 premiers centimètres sont jetés puis l'intestin restant est divisé en 3 portions de longueur égales. Le premier centimètre du jéjunum est traité pour les observations microscopiques, tandis que le reste de l'intestin sera traité pour des analyses d'expression des gènes en RT-qPCR ou d'expression des protéines en Western Blot (WB).

b. Résultats

Chez les ENT-KO, l'ARNm *cd36* est indétectable dans la muqueuse du duodénum et du jéjunum, et très peu exprimé dans l'iléon, par rapport aux animaux CD36-ENT-FL Figure 36 A. En revanche, les niveaux d'ARNm *cd36* sont identiques entre les ENT-KO et les CD36-ENT-FL dans les autres tissus explorés Figure 36 A.

L'observation du CD36 en immunofluorescence montre que chez les CD36-ENT-FL, le CD36 est bien exprimé dans les cellules endothéliales et épithéliales tandis qu'il est délété uniquement des cellules épithéliales chez les ENT-KO Figure 36 B, ce qui confirme les premiers résultats obtenus sur cette lignée (Cifarelli et al. 2016).

Les données de la littérature actuelle permettent de recenser les IEC qui expriment la villine et celles qui expriment le CD36. En croisant ces données Tableau 13, nous pourrions considérer que la délétion du CD36 chez les ENT-KO est limitée aux entérocytes et aux cellules entéroendocrines.

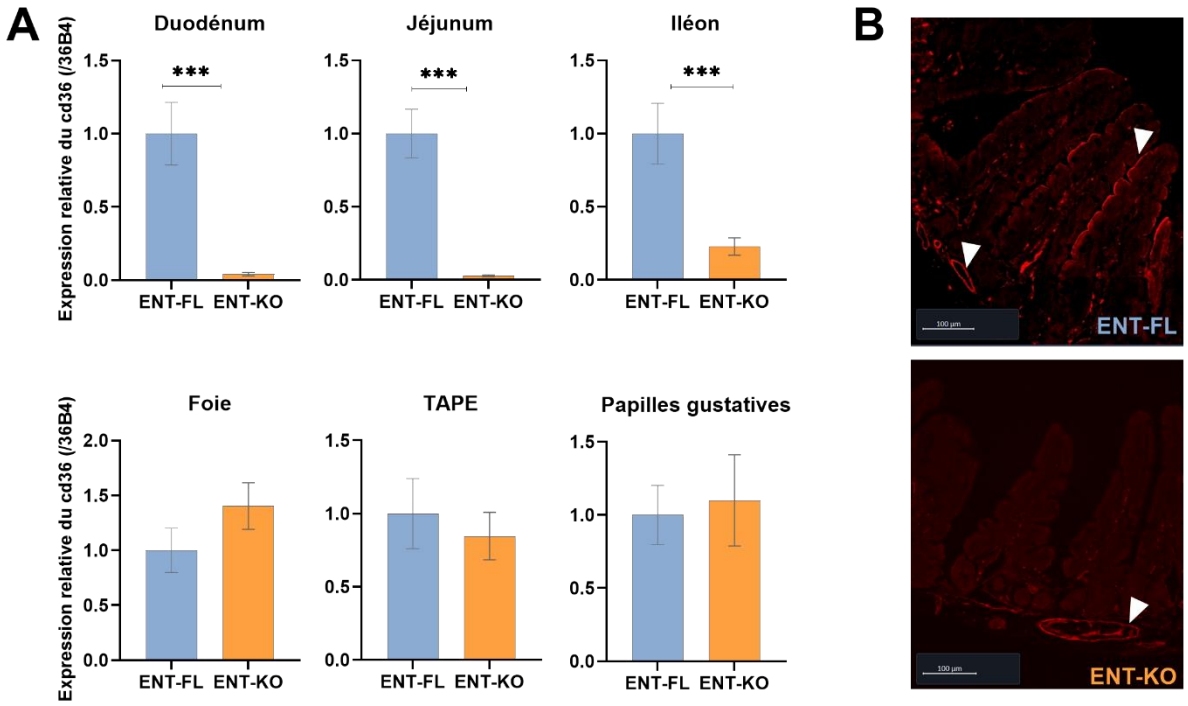


Figure 36 : Dans le modèle ENT-KO, la délétion en CD36 est limitée aux cellules de l'épithélium intestinal.
A) Expression relative de l'ARNm cd36 évaluée par RT-qPCR, dans la muqueuse intestinale, dans le foie, dans le tissu adipeux péri-épididymaire (TAPE) et dans les papilles gustatives. B) Expression du CD36 évalué par immunofluorescence sur des coupes transversales de jéjunum proximal. Les flèches localisent le marquage CD36 dans les cellules épithéliales et/ou endothéliales.

Tableau 13 : Détermination théorique des IEC différemment affectées chez les ENT-KO et les CD36-ENT-FL

Type cellulaire épithélial	Villine	CD36	Différence entre CD36-ENT-KO et CD36-ENT-FL ?
Cellules de Paneth	Oui	Non	Non
Cellules progénitrices	Oui	Non	Non
Entérocytes	Oui	Oui	Oui
Cellules enteroendocrines	Oui	Oui	Oui
Cellules caliciformes	Oui	Non	Non
Celles *Tuft*	Non	?	Non
Cellules M ou *Microfold*	?	?	?

B. PUBLICATION SCIENTIFIQUE

Afin de déterminer le rôle du CD36 des IEC dans l'étiologie de l'obésité en cas de surconsommation de lipides, nous avons étudié les paramètres physiologiques clés de la maladie, après un gavage d'huile chez les souris ou après un régime enrichi en lipides. Pour tous les gavages et les régimes, l'huile utilisée est l'huile Isio 4 (Lesieur), composée d'AGLC et équilibrée entre AG n-9 et n-6 Tableau 14.

Tableau 14 : Sources et composition en acides gras de l'huile isio4

Acide Gras		g/100g
C18:1 n-9	Acide oléique	53.7
C18:2 n-6	Acide linoléique	36.0
C18:3 n-3	Acide a-linolénique	4.9
C16:0	Acide palmitique	4.8
C18:0	Acide stéarique	2.6
C18:1 n-7	Acide vaccénique	1.6

L'ensemble de ces résultats fait l'objet d'un article soumis, qui est présenté dans son intégralité ici. Dans cet article intitulé **"*Intestinal epithelial CD36 protects from obesity and endotoxemia associated with lipid absorption*"**, nous montrons que le CD36 des IEC est impliqué dans la régulation des fonctions intestinales au cours de l'absorption des lipides et dans l'installation de l'obésité après un régime riche en lipides.

a. Authors and affiliations

Sarah Moreira Milheiro[1], Laureline Tabard[1], Virginie Barbet[1], Jean-François Merlin[1], Aurélie Dastugue[1], Guillaume Maquart[1], Gaëtan Pallot[2], Thomas Gautier[2], Jacques Grober[2], Aziz Hichami[1], Naim Khan[1], Nada Abumrad[3] and Isabelle Niot[1,a].

a. Lead contact and corresponding author : Isabelle Niot niot@u-bourgogne.fr

1. U1231 INSERM/Université de Bourgogne-Franche-Comté/AgroSupDijon, NUTox team, 1, Esplanade Erasme, F-21000, Dijon, France.

2. U1231 INSERM/Université de Bourgogne-Franche-Comté/AgroSupDijon, Lipness team, 7 boulevard Jeanne d'Arc, 21000, Dijon, France

3. Department of Medicine and Cell Biology and Physiology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA.

b. Summary

Intestinal dysbiosis, increased permeability and intestinal inflammation are the hallmarks of obesity, highlighting the role of small intestine beyond providing with calories. CD36 is a ubiquitous scavenger receptor that exhibits high binding affinity for long-chain fatty acids and is highly expressed in enterocytes, endothelial and immune cells. Interestingly, CD36-/- mice and humans with CD36 polymorphisms have an impaired lipid absorption and higher obesity risks. To evaluate the role of CD36 expressed by intestinal-epithelial cells (IEC) in obesity, we conducted experiments on mice deleted in CD36 in IEC (ENT-KO) and control mice (ENT-FL), under standard and high-fat diet conditions. We observed that ENT-KO mice are more sensitive to diet-induced obesity. This phenomenon was associated with impaired synthesis of TRL, enhanced endotoxemia, intestinal permeability, and alterations in gut microbiota. The present study highlights that CD36 of IEC is a key player in obesity.

c. Introduction

Understanding the mechanisms underlying the development of the obesity epidemic is a public health issue given its continued rise worldwide. Obesity is a consequence of a disturbed energy balance mainly due to overconsumption of highly palatable and caloric diets with high fat content. A slew of intestinal alterations are described in obese patients including dysbiosis, increased permeability and intestinal inflammation (Clemente-Postigo et al. 2019; Genser et al. 2018; Ley et al. 2005; Monteiro-Sepulveda et al. 2015). This suggests that the small intestine (SI) and its epithelium are key players in obesity onset and complications. Indeed, intestinal epithelial cells (IEC) of the SI are essential for several obesity-related physiological functions: nutrients absorption, secretion of orexigenic and anorexigenic peptides, production of immunomodulatory factors, and tight junctions ensure the integrity of the intestinal barrier.

Intestinal absorption of dietary fat leads to the secretion of triglyceride-rich lipoproteins (TRL). TRL synthesis mainly occurs in the jejunum and first relies on the lipidation by the microsomal transfer protein (MTP) of one apolipoprotein B48 (APOB48) per TRL particle (Buttet et al. 2014). Then, other apolipoproteins like APOA4, APOC2 and APOC3 are incorporated to the TRL during its maturation before its secretion into the lymph. It is well known that the composition and the size of TRL affect their clearance (Jong et al. 1999; Martins et al. 1996; Xiang et al. 1999). Lipid absorption induces secretion by enteroendocrine cells of intestinal hormones like glucagon-like peptide-1 (GLP-1), secretin (SCT) and cholecystokinin (CCK), which modulate food intake and energy balance (Lu et al. 2019; Mansouri and Langhans 2014). Moreover, lipid absorption also triggers intestinal inflammatory responses and changes in microbiota composition (Martinez-Guryn et al. 2018; Moreira et al. 2012). It is documented that the SI undergoes early adaptative changes in response to high-fat diets (Singh et al. 1972) characterized by an increased expression of mRNA encoding TRL synthesis (Petit et al. 2007; de Wit et al. 2008), and the secretion of TRL with a different size and number (Buttet et al. 2016).

Interestingly, this intestinal adaptation was associated with obesity resistance, but the mechanisms involved remain unknown (Buttet et al. 2016; Kondo et al. 2006). Thus, through its large array of functions, the SI could drive emergence of obesity not only by providing calories to the organism but also by controlling several key metabolic functions.

During lipid absorption, TRL can also transport lipopolysaccharides (LPS) from the intestinal lumen to the plasma, leading to metabolic endotoxemia often described in obese patients (Ghoshal et al. 2009; Vors et al. 2015). LPS are lipophilic molecules located in the outer membrane of Gram-negative bacteria. Pro-inflammatory LPS are derived mostly from the *Proteobacteria* phylum, whereas some anti-inflammatory LPS are known to derive from *Bacteroidetes* phylum (Lin et al. 2020). The LPS inflammatory response requires the recruitment of TLRs and CD14 and might depend on the interactions between TLRs and the ubiquitous transmembrane protein CD36 (Cao et al. 2016; Plóciennikowska et al. 2015; Stewart et al. 2010).

In humans and mice, the scavenger receptor CD36 is expressed in macrophages, adipocytes, IEC and taste bud cells. Several CD36 polymorphisms have been associated with higher risks for obesity, metabolic syndrome, or dysregulations of lipid metabolism (Love-Gregory and Abumrad 2011; Madrigal-Ruíz et al. 2016; Melis et al. 2020). However, little is known about the mechanisms involved. In the gut, CD36 is expressed in endothelial cells, enteroendocrine cells, immune cells and on enterocytes of distal duodenum and jejunum, where it is located at the apical or luminal facing side of the cells (Poirier et al. 1996). CD36-/- mice have a reduced secretion of SCT and CCK (Sundaresan et al. 2013), and we demonstrated that they have an impaired secretion of TRL and reduced intestinal capacity for adaptation (Tran et al. 2011). Nevertheless, whether epithelial, endothelial or immune cells were involved is still unknown. Finally, it has been shown that CD36 acts as a lipid sensor and triggers intracellular signaling (El-Yassimi et al. 2008; Silverstein and Febbraio 2009; Tran et al. 2011).

In macrophages, CD36 is required for inflammatory responses involving IL-1β cytokine, in response to some toxic components such as venoms or bacteria (Cabrera et al. 2019; Zoccal et al. 2018). Based on its wide range of functions in lipid metabolism and inflammation, we hypothesized that intestinal CD36 could play an important role in the etiology of obesity.

To address this question, we probed the role of intestinal-epithelial CD36 by investigating the phenotype of mice deleted for CD36 only in IEC (ENT-KO) compared to control floxed mice (ENT-FL), under both normal and high-fat diet conditions. Here, we demonstrate that CD36 of IEC controls intestinal adaptation, the microbiota response and post-prandial endotoxemia associated with fat absorption. Thus, IEC-CD36 might be an ally in fighting obesity not only by controlling energy supply but also by controlling subsequent processing of nutrients and generation of pro-inflammatory luminal molecules.

d. Results

ENT-KO mice have a disrupted energy balance and are more susceptible to HF-induced obesity

To investigate the role of CD36 of IEC in energy homeostasis, we followed body mass and composition and food intake of both ENT-KO and ENT-FL mice fed a standard diet (STD) (3% of lipids), until 35 weeks old. ENT-KO and ENT-FL had an identical body mass (BM), and body composition, with a trend towards more fat mass in ENT-KO (+8%, ns) Figure 37 A. However, the ENT-KO had a significantly lower food intake than ENT-FL mice Figure 37 B, which suggested an altered energy balance and an apparent propensity to gain weight in ENT-KO mice.

We measured 24h energy expenditure (EE), substrate usage, and locomotor activity for both mice groups. Both dark and light measurements showed that, when fed a STD diet, ENT-KO mice spent less (-15% daily) energy than control mice Figure 37 C.

This difference was not associated with different substrate use since RER values were all close to 1, indicating carbohydrates were the major energy source for both groups. Unexpectedly, the ENT-KO mice had lower total daily locomotor activity Figure 37 D-E. This lower activity did not relate to differences in anxiety nor depression since open field tests showed no difference in the behavior of ENT-KO and ENT-FL mice (data not shown).

To further evaluate energy balance parameters, we compared caloric intake with fecal caloric content to explore net caloric absorption. Since lipids are ligands of CD36 we also explored net lipid absorption. When fed a STD diet with 3% lipid content, ENT-KO mice did not show a difference in caloric nor lipid absorption efficiency as compared to ENT-FL mice Figure 37 F-G**.** Moreover, the percent of triglycerides in fecal lipids trended lower for ENT-KO than ENT-FL mice (-20%, $p=0.24$), suggesting that ENT-KO mice might have a slightly decreased capacity to digest triglycerides Figure 37 H. To evaluate contribution of IEC CD36 to the etiology of high fat diet induced obesity, we fed ENT-KO and control mice a homemade high fat diet (HF, 40% of lipids from a vegetable oil) for 10 weeks.

Interestingly, after 10 weeks of HF diet, both ENT-KO and ENT-FL mice gained body mass (+10%) but ENT-KO did gain significantly more fat mass than control mice (+60.9% vs +32.7%, $p<0.05$) Figure 37 I-J. Consistent with what was observed under STD diet, this was associated with a decreased food intake Figure 37 I, and no difference in net lipid nor caloric absorption (data not shown). However, unlike under STD diet, no difference in EE, or locomotor activity was observed between ENT-KO and ENT-FL mice fed a HF diet, and RER were similar between groups (data not shown).

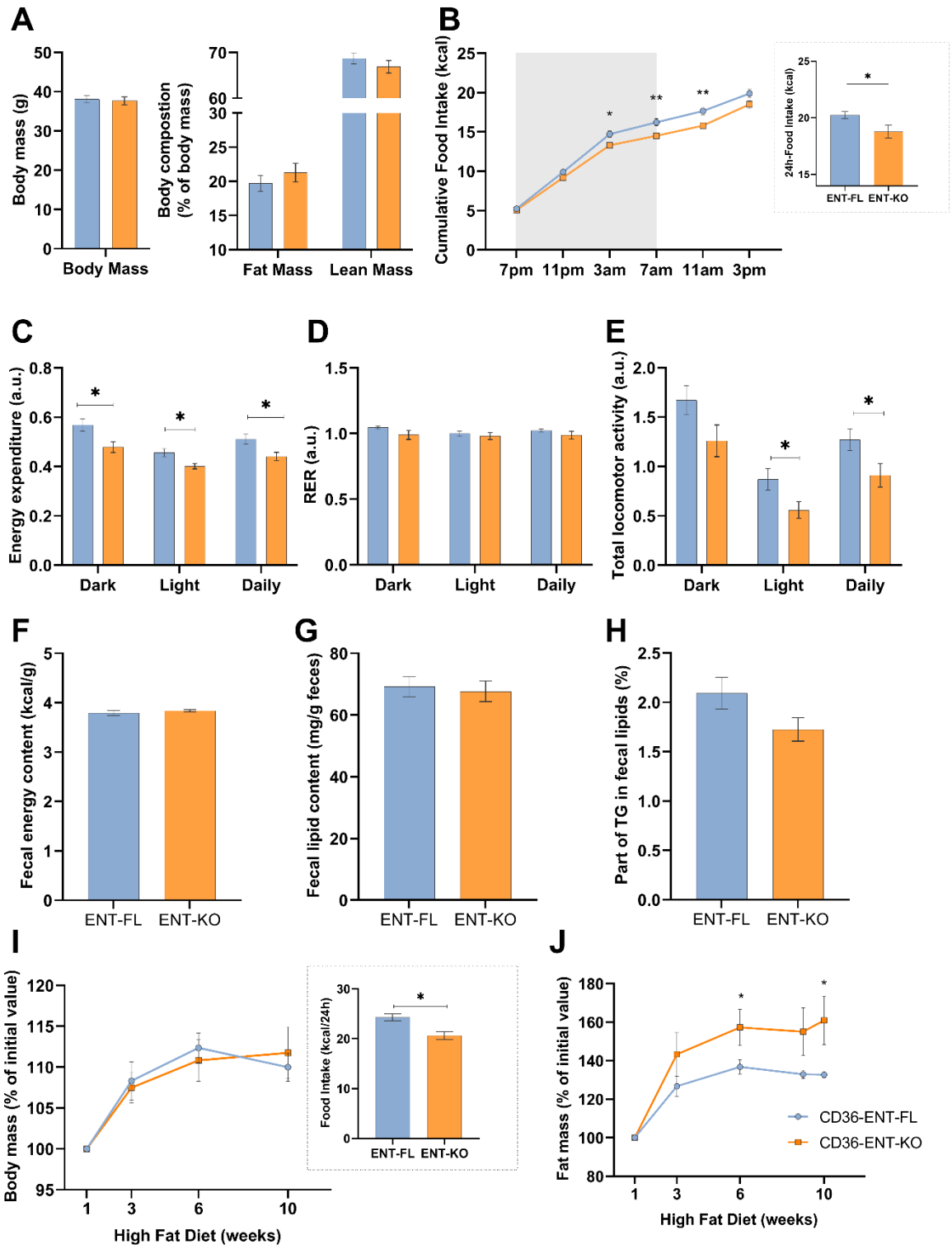


Figure 37 : ENT-KO mice have a disrupted energy balance and food intake and are more susceptible to HF-induced obesity.

(A) Basal body mass and composition. Body composition was explored by EchoMRI. (B) 24h-long cumulative food intake and mean of total 24h food intake for 7 days. (C) Energy expenditure in light, dark and daily periods normalized as described in material and methods section (D) Respiratory Exchange Ratio (RER). (E) Total locomotor activity. (C-E)

experiments were performed with CLAMS apparatus (Columbus, Instr.). (F) Energy content in feces explored with direct calorimetry. (G) Lipid content in feces after a Folch's extraction. (H) Percentage of triglycerides among those fecal lipids. (I-J) Evolution of (I) body mass and (J) fat mass for 10 weeks of high fat diet; n=8-10 per group. Results are expressed as mean ± SEM. P-values are results of Mann-Whitney tests. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, and *** $p < 0.001$ for ENT-KO vs ENT-FL mice comparison; $ $p < 0.05$, $$ $p < 0.01$, and $$$ $p < 0.001$ for intra ENT-FL group comparisons; # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, and ### $p < 0.001$ for intra ENT-KO group comparisons.

Because ENT-KO mice showed a propensity to gain weight and particularly fat mass Figure 37, we also explored plasmatic insulin levels both under STD and HF diet. Fasting insulinemia trended higher in ENT-KO than ENT-FL mice (p=0.13) fed a STD diet Tableau 15 and calculation of the HOMA-IR suggested that ENT-KO mice might be more insulin-resistant than control mice (p=0.11). Interestingly, under HF diet, insulinemia was higher in both ENT-KO and ENT-FL mice but the HOMA-IR trended lower in the ENT-KO mice (p=0.27) Tableau 15. Thus, the increased propensity to store lipids in adipose tissue described in ENT-KO mice could be a consequence of a diet dependent alteration of insulin regulation.

Tableau 15 : Key physiological parameters are dysregulated in ENT-KO mice
WAT : white adipose tissue ; HOMA-IR : Homeostasic model assessment of insulin resistance ; n=8-10 per group

	CD36-ENT-FL			CD36-ENT-KO			*p-value*	CD36-ENT-FL			CD36-ENT-KO			*p-value*
	mean		*SEM*	**mean**		*SEM*		**mean**		*SEM*	**mean**		*SEM*	
	STD DIET							**10 weeks of HIGH FAT DIET**						
Epidydimal WAT mass (% of BM)	**1.76**	+/-	*0.2*	**1.65**	+/-	*0.3*	*0.79*	**4.1**	+/-	*0.3*	**4.79**	+/-	*0.5*	*0.23*
Liver mass (% of BM)	**3.76**	+/-	*0.1*	**3.43**	+/-	*0.2*	*0.11*	**4.23**	+/-	*0.3*	**3.76**	+/-	*0.1*	*0.21*
Intestine mass (% of BM)	**3.24**	+/-	*0.1*	**3.47**	+/-	*0.3*	*0.48*	**3.3**	+/-	*0.4*	**3.22**	+/-	*0.3*	*0.87*
Villl height (µm)	**511.7**	+/-	*13.8*	**509.7**	+/-	*9.2*	*0.9*							
Fasting glycemia (mg/dL)	**75.71**	+/-	*3.0*	**84.65**	+/-	*4.4*	*0.07*	**207.8**	+/-	*7.7*	**203.6**	+/-	*3.9*	*0.66*
Fasting insulinemia (ng/L)	**33.36**	+/-	*7.1*	**83.67**	+/-	*30.0*	*0.13*	**175.9**	+/-	*21.4*	**117.8**	+/-	*29.7*	*0.23*
HOMA-IR	**1.65**	+/-	*0.4*	**4.29**	+/-	*1.5*	*0.11*	**23.5**	+/-	*3.5*	**16.58**	+/-	*4.8*	*0.27*

ENT-KO exhibit low spontaneous gustatory preference for fat

CD36 has been located in taste bud cells and it has been reported to be involved in spontaneous fat preference (Laugerette et al. 2005). To understand if the lower food intake described in ENT-KO mice under both diets could be a result of a low fat preference, we first evaluated *cd36* mRNA levels in papillae of fasted ENT-KO and ENT-FL mice and as expected, no difference was detected Figure 38 A. To further understand the origin of the lower food intake in ENT-KO, we evaluated the short-term preference for both sweet and fatty solutions (2.5% of the same oil used in HF diet) using lickometers (Chevrot et al. 2013).

While there was no difference for sweet solution, ENT-KO mice licked significantly less the fatty solution than controls after both 1min and 5min Figure 38 B, suggesting a lower attraction for lipids in ENT-KO. To evaluate the long-term lipid preference, we submitted the same mice to a two-bottle choice comparing a fatty solution (0.5% of the same oil) with a control solution for 16h-long. Interestingly, oil preference significantly developed over time in control mice, while no evolution appeared in ENT-KO mice Figure 38 C. Because *cd36* mRNA levels were identical in gustative papillae of ENT-KO and control mice Figure 38 these data suggested that CD36 of IEC could contribute to lipid food preference. Since it has been previously described that CD36 could modulate the circulating levels of anorexigenic hormones (Sundaresan et al. 2013), we then performed an intragastric load of the same oil and measured plasmatic levels of GLP-1, SCT and CCK 30min after. Consistent with our previous observations on insulinemia and food intake, anorexigenic GLP-1 tended to be higher in ENT-KO than ENT-FL mice ($p=0.13$) Figure 38D. SCT levels also tended to be higher ($p=0.25$) but no difference was detectable on CCK levels. Together, these alterations might relate to the reduced food intake observed in ENT-KO mice, specially under HF diet. Overall, the data suggested that CD36 of IEC might control food intake and lipid storage, without altering EE, activity, nor global lipid absorption. Yet, this global approach did not provide information on intestinal capacities to secrete triglyceride rich lipoproteins (TRL).

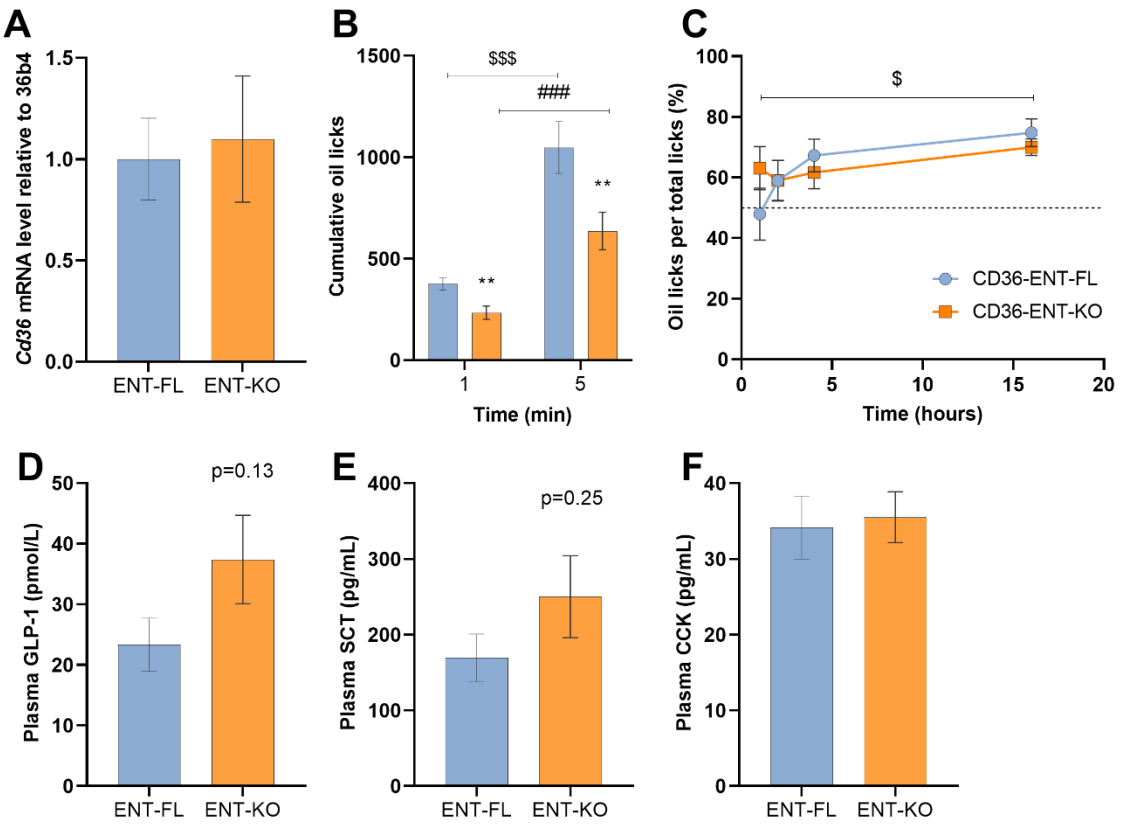


Figure 38 : ENT-KO have a lower spontaneous gustatory fat preference under STD diet.

(A) Level of cd36 mRNA in tongue papillae analyzed by RT-qPCR. Samples from 3 mice per genotype were pooled to reconstitute n=4 measures/group. (B) Cumulative licks of a solution with 2% of a commercial vegetable oil 1min and 5min after presentation, using a lickometer. (C) Evolution of fat preference evaluated with a two-bottle test comparing a 0.5% oil solution with a control solution, 1h, 2h, 4h and 16h after presentation. n=15 per group, results are expressed as mean ± SEM. P-values are results of Mann-Whitney tests, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, and *** $p < 0.001$ for ENT-KO vs ENT-FL mice comparison; $ $p < 0.05$, $$ $p < 0.01$, and $$$ $p < 0.001$ for intra ENT-FL group comparisons; # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, and ### $p < 0.001$ for intra ENT-KO group comparisons.

ENT-KO have an impaired TRL secretion under both STD and HF diets

To address this question, an intragastric bolus of 0.5mL of the same commercial oil was given after an overnight fasting, to both ENT-KO and ENT-FL mice fed a STD diet. To evaluate intestinal secretion capacities, the lipid load was preceded by an injection of a LPL inhibitor (tyloxapol, 500mg/kg) as previously described (Petit et al. 2007). Blood samples were collected at different times and mice were sacrificed either fasted or 4h after the lipid load. Interestingly, stomachs of 4h-loaded ENT-KO mice were significantly heavier than stomachs of 4h-loaded control mice, while there was no difference between the groups sacrificed after fasting Figure 39 A. No other difference in organs' mass was observed between ENT-KO and ENT-FL mice Tableau 15. This suggested a delayed gastric emptying in ENT-KO mice and thus a delayed digestion.

Then, we investigated intestinal quantitative secretion capacity by measuring TG in blood samples 1h, 2h and 4h after lipid load. Interestingly, when fed a STD diet, ENT-KO showed increased capacity to secrete lipids compared to ENT-FL mice Figure 39 B. Both ENT-FL mice and ENT-KO mice secreted TG in a regular manner over time but ENT-KO secreted significantly faster (7.59g/L/h in ENT-FL vs 9.32g/L/h in ENT-KO, p=0.03, data not shown), thus showing no decrease in quantitative TG secretion efficiency by the SI during lipid absorption.

We also investigated intestinal qualitative secretion capacity by measuring TRL size using dynamic light scattering (DLS), 2h and 4h after lipid load. There was no difference in the net size of secreted TRL between groups, neither at 2h nor at 4h. But there was a significant increase of TRL size distribution between 2h and 4h only in ENT-FL mice but not in ENT-KO mice Figure 39 D-E. This confirmed previous observations that in control mice, the TRL secreted are larger and larger during absorption (Buttet et al. 2014; Cartwright and Higgins 2001), and showed that this qualitative adaptation requires CD36 of IEC.

Hence, since the quantity of TG was higher in ENT-KO compared to ENT-FL mice Figure 39 B, with no increase in the net size of the TRL Figure 39 A, we hypothesized that ENT-KO mice might secrete more TRL than control mice. To explore this hypothesis, we measured plasma APOB48 protein levels which are proportional to the number of TRL (Cartwright and Higgins 2001). As expected, ENT-KO mice had increased circulating levels of APOB48 than ENT-FL mice Figure 39 F. Thus, we concluded that ENT-KO mice had a qualitative defect of short-term optimization of secretion, characterized by secretion of more TRL of the same size. Interestingly, this was not associated with any difference in triglyceridemia Figure 39 C, although ENT-KO tended to have lower levels of TG when we explored triglyceridemia after a lipid load with no LPL inhibitor.

Then, to determine if ENT-KO mice have the same defects under HF diet, we reproduced the same conditions of lipid load preceded by an LPL inhibitor injection, in mice fed a HF diet for 10 weeks. Contrary to what was observed under STD diet, 4h after lipid load, stomach masses were identical between ENT-KO and ENT-FL mice (data not shown), suggesting no obvious differences in gastric emptying. Unlike under STD diet, analysis of the quantity of TG secreted showed no difference between groups under HF diet Figure 39 G. Nevertheless, calculation of the quantity secreted per hour showed that both strains tended to secrete more over time (5.1g/L/h between 0h-1h *vs* 8.8g/L/h between 1h-2h, p=0.03 for ENT-FL; 5.4g/L/h between 0h-1h *vs* 8.5g/L/h between 1h-2h, p=0.06 for ENT-KO) (data not shown). This demonstrated that under HF diet, a quantitative adaptation of secretion occurs during lipid absorption. Again, this was not associated with any difference in triglyceridemia, but ENT-KO tended to have higher levels of TG Figure 39 H.

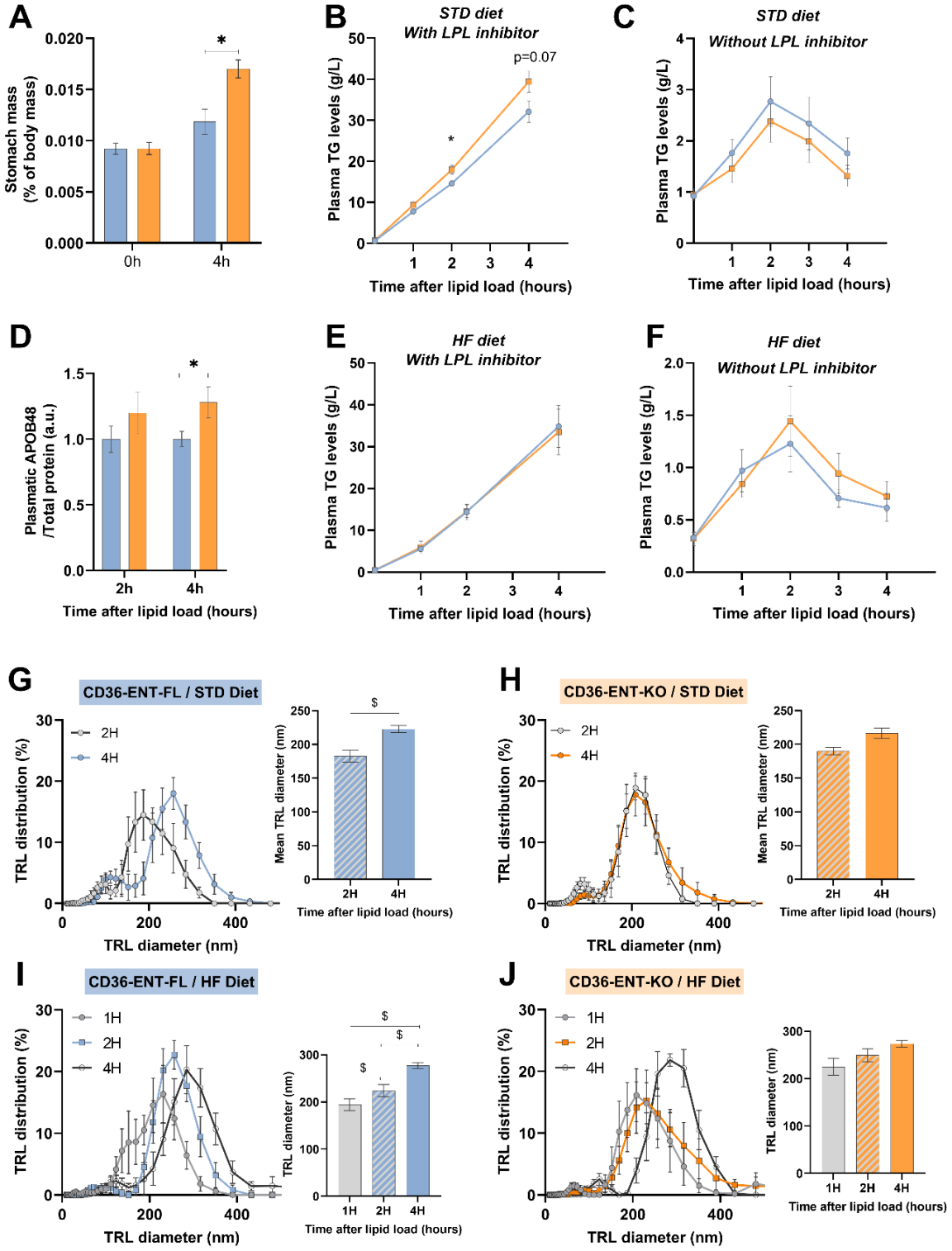


Figure 39 : ENT-KO mice have an impaired TRL secretion both under STD and HF diets.

(A) Stomach mass of STD-fed animals after fasting (0h) and 4h after an intragastric oil load (4h). (B) Plasma triglyceride secretion evolution after an oil load and an injection of an LPL inhibitor (tyloxapol, 500 mg/kg) in STD-fed animals. (C) Plasma triglyceride concentration evolution after a lipid load in STD-fed animals. (D) Relative plasmatic APOB48 protein

level standardized by total plasmatic protein level, 2h and 4h after lipid load in STD-fed animals. (E) Plasma triglyceride secretion evolution after an oil load and an injection of an LPL inhibitor (tyloxapol, 500 mg/kg) in HF-fed animals. (F) Plasma triglyceride concentration evolution after a lipid load in STD-fed animals. (G-J) TRL distribution in the plasma and mean TRL diameter estimated using DLS in mice injected with an LPL inhibitor (tyloxapol, 500 mg/kg) 2h and 4h after lipid load, in (G) STD-fed ENT-FL, (H) STD-fefd ENT-KO mice, (I) HF-fed ENT-FL and (J) HF-fed ENT-KO mice. n=8 per group, results are expressed as mean ± SEM. P-values are results of Wilcoxon tests for paired analysis and Mann-Whitney tests for unpaired analysis ; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, and *** $p < 0.001$ for ENT-KO vs ENT-FL mice comparison; $ $p < 0.05$, $$ $p < 0.01$, and $$$ $p < 0.001$ for intra ENT-FL group comparisons; # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, and ### $p < 0.001$ for intra ENT-KO group comparisons.

As described under STD diet, analysis of the qualitative secretion by DLS showed that the size of secreted TRL significantly increased over time in control mice but not in ENT-KO mice Figure 39 I-J. Also, ENT-KO tended to secrete more APOB48 4h after lipid load than ENT-FL mice (p=0.35, data not shown). Oil-red O staining of the jejunum portions showed increased retention of TG in ENT-KO compared to controls (data not shown). Taken together, these data demonstrated that ENT-KO mice had impaired fat absorption, characterized by a defect in optimizing TRL size and instead increasing the number of secreted TRL, both on STD and HF diets. This suggested that ENT-KO had an altered adaptation to the lipid content of the diet, which might explain the increased capacity for adipose storage Figure 37 I-J.

ENT-KO mice exhibit altered mRNA expression involved in TRL synthesis.

Intestinal capacity to absorb lipids depend on both intestinal surface and levels of genes involved in the TRL synthesis (Buttet et al. 2014). Under STD diet, histological approach on jejunal cross sections showed no difference in villi size, neither at fasted state (data not shown) nor 4h after lipid load Tableau 15, suggesting that the absorption surface was similar in both mice. So, to understand the mechanisms involved in the impaired TRL secretion, we investigated gene expression in the jejunal mucosa, the major site of lipid absorption, in STD-fed animals. Mice were sacrificed either before lipid load or 4h after, to allow us to investigate the lipid response of key genes, using RT-qPCR.

Interestingly, in fasting mice, mRNA levels of *apob* (encoding for total APOB), *mttp* (encoding for MTP), *apoc2* and *apoc3* (key genes modulating TRL clearance), were all lower in the ENT-KO jejunal mucosa than in that of controls Figure 40 A suggesting a basal difference in lipid absorption capacity. Moreover, lipid-induced regulation of TRL secretion genes was altered in ENT-KO mice Figure 40 B. Particularly, *apob* was up-regulated by lipids in ENT-KO mice, consistent with our observations of increased secretion levels of APOB48 protein Figure 39 A. Besides, lipid induced increase of *mttp* mRNA tended to be lower in ENT-FL (x3.84 $p=0.01$) than in ENT-KO (x 4.78, $p<0.001$). Indeed, it has been previously reported that mucosal mRNA levels are regulated as soon as 1h after lipid ingestion in wild-type mice (Buttet et al. 2016).

Thus, based on the results in quantitative and qualitative secretion Figure 39, we speculated that ENT-KO mice could have a delayed lipid stimulation of key secretion genes. This hypothesis was confirmed by western blotting clearly demonstrating that MTP protein was significantly increased with lipid load in control mice, but not in ENT-KO mice Figure 40 C. Finally, *angptl4* (encoding for a strong inhibitor of lipase activity) was upregulated 4h after the lipid load in ENT-KO mice only Figure 40 B, which might contribute to the delayed digestion observed in those animals Figure 39 A.

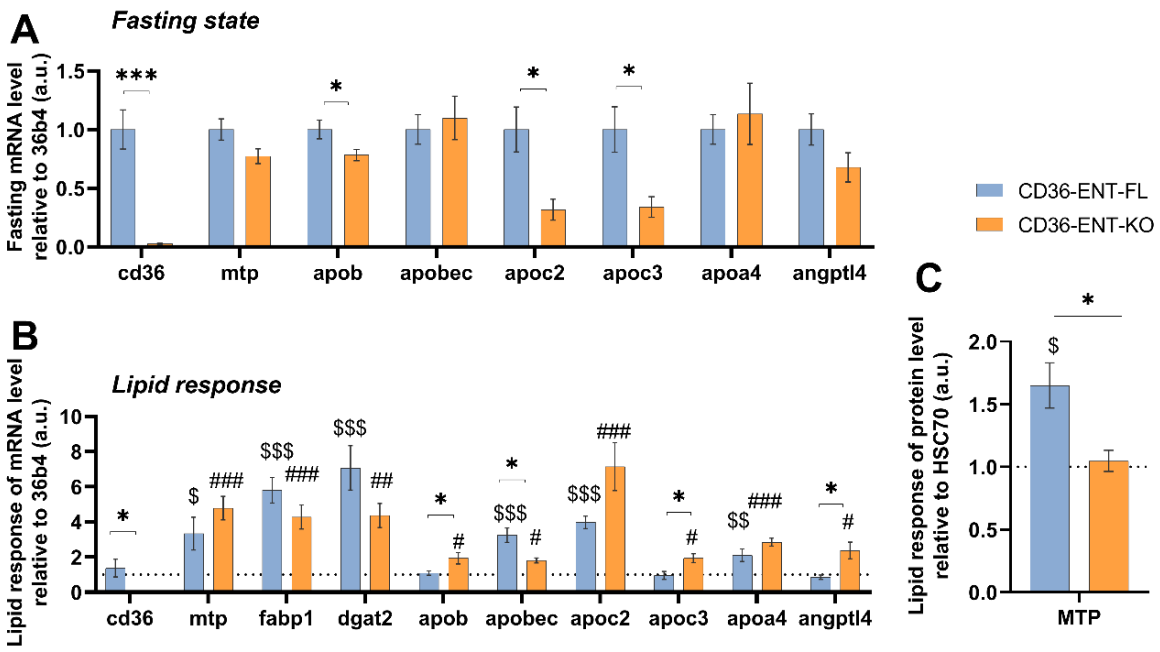


Figure 40 : ENT-KO mice exhibit altered mRNA expression involved in TRL synthesis.
(A) Relative fasting expression normalized to ENT-FL group and (B) lipid response normalized to fasting groups of mRNA involved in TRL formation and clearance in jejunal mucosa of ENT-FL and ENT-KO mice. Jejunal mucosa was scrapped, and total RNAs were extracted, reversed transcribed and subjected to RT-qPCR analysis. Expression level was normalized to 36b4. (C) Lipid response of microsomal transfer protein (MTP) quantified by Western Blotting. Total proteins were extracted in jejunal mucosa and protein levels were normalized to HSC70 and to fasting expression. n=8-10 per group; results are expressed as mean ± SEM. P-values are results of Mann-Whitney tests ; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, and *** $p < 0.001$ for ENT-KO vs ENT-FL mice comparison; $ $p < 0.05$, $$ $p < 0.01$, and $$$ $p < 0.001$ for intra ENT-FL group comparisons; # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, and ### $p < 0.001$ for intra ENT-KO group comparisons.

ENT-KO mice have an increased endotoxemia and an altered LPS response

Because 1) it has been described that TRL can transport LPS from intestinal lumen (Ghoshal et al. 2009), 2) we showed that CD36 of IEC controlled the optimization of TRL synthesis and the obesogenic effect of the HF diet, and 3) obesity is often associated with both increased levels of circulating LPS and intestinal permeability (Vors et al. 2015), we raised the question that CD36 IEC could control postprandial circulating LPS levels. Total LPS measured by quantifying 3-HM levels (De Barros

et al. 2015) was significantly increased during absorption in plasma of STD-fed ENT-KO mice but not in ENT-FL mice Figure 41 A.

We then examined jejunal expression of LPS receptors *tlr4* and *cd14*. In the fasted state, there were no differences in expression between the genotypes (data not shown). However, while control mice displayed upregulation of *tlr4* and *cd14* by lipids, this regulation was blunted in ENT-KO mice Figure 41 B. Moreover, specific deletion of IEC CD36 also associated with greater upregulation of *il1b* mRNA in the jejunum Figure 41 B suggesting intestinal inflammation during lipid absorption. We then measured the lipid response of two tight-junctions key genes. T*jp1* encodes for zonula occludens-1 (ZO-1) and *ocln* encodes for occludin (OCLN). Lipids induced the jejunal expression of *tjp1* only in control mice Figure 41 C. In contrast, mRNA level of *ocln* was diminished 4h after the lipid load in control mice, whereas it was increased in ENT-KO mice Figure 41 C. Analysis of protein level showed a significant increase with lipids only in control mice Figure 41 D, suggesting that the regulation of *ocln* expression in response to lipids was delayed in ENT-KO mice. All together, these results suggested that ENT-KO mice had an altered intestinal permeability to microbial LPS.

To understand whether CD36 affects the intestinal capacity to absorb exogenous LPS beyond absorption periods, we subjected fasted ENT-KO and ENT-FL mice to a fluorescent-LPS intragastric load, courtesy of Dr. T. Gautier (Duheron et al. 2014). As soon as 1h after the gavage, fluorescent-LPS was more absorbed by ENT-KO than ENT-FL mice, Figure 41 E, and calculation of the area under the curve confirmed a global permeability all along the experiment (2.3 for controls vs 4.6 for ENT-KO, p=0.02).

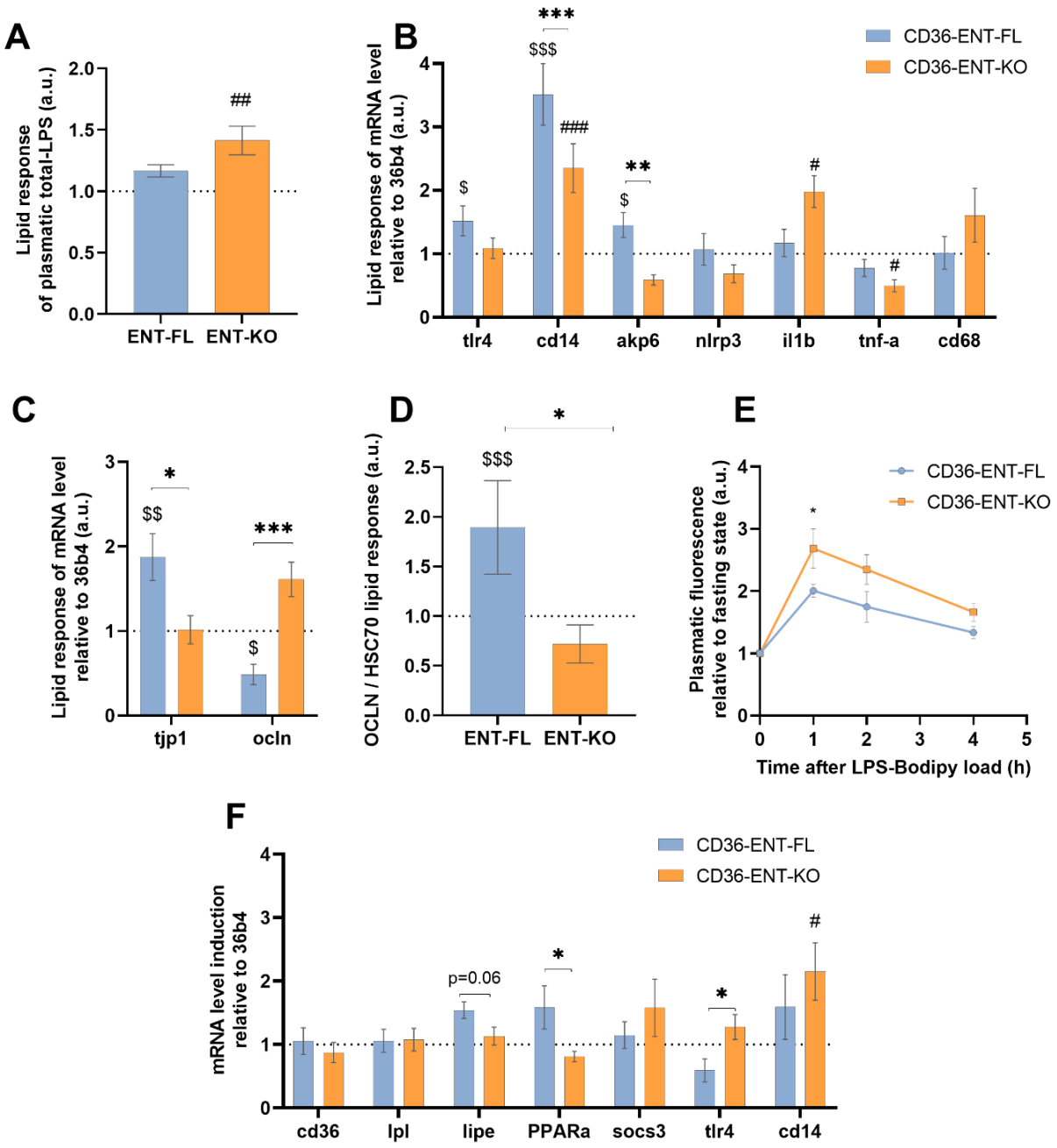


Figure 41 : ENT-KO mice have an increased endotoxemia and an altered LPS response under STD diet

(A) Lipid response of plasmatic levels of total LPS, quantified with 3-HM measurement (B) Lipid response of mRNA involved in LPS response in jejunal mucosa. Jejunal mucosa was scrapped, total RNAs were extracted, reversed transcribed and subjected to RT-qPCR analysis. Expression level was normalized to 36b4 and fasting groups. (C) Lipid response of tjp1 encoding for ZO-1 and ocln encoding for occludin, major constituents of tight junctions, quantified by RT-qPCR. (D) Lipid response of occludin analyzed by Western Blotting. Total proteins were extracted in jejunal mucosa and protein levels were normalized to HSC70 and to fasted group. (E) Plasmatic fluorescence after a single intragastric bolus of 0.1 mL of exogenous fluorescent LPS-Bodipy (100µg/mL). (F) Lipid response of key genes of the lipid metabolism in the WAT of ENT-FL and ENT-KO mice.

Total RNAs were extracted, reversed transcribed, and subjected to RT-qPCR analysis. Expression level was normalized to 36b4 and to fasted groups; n=8-10 per group; results are expressed as mean ± SEM. P-values are results of Wilcoxon tests for paired analysis and Mann-Whitney tests for unpaired analysis ; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, and *** $p < 0.001$ for ENT-KO vs ENT-FL mice comparison; $ $p < 0.05$, $$ $p < 0.01$, and $$$ $p < 0.001$ for intra ENT-FL group comparisons; # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, and ### $p < 0.001$ for intra ENT-KO group comparisons.

Because LPS is known to modify lipid metabolism in the WAT (Clemente-Postigo et al. 2019), we also compared postprandial regulation of key genes in the WAT of STD-fed ENT-KO and control mice. In accordance with the observed postprandial endotoxemia, lipid response of *tlr4* and *cd14,* key genes of the LPS response, were upregulated in ENT-KO mice compared to ENT-FL mice Figure 41 F**.** We also measured the lipid response of the transcription factor PPAR-a, an oxidative factor known to reduce both inflammation and hypertrophy in the WAT (Guerre-Millo et al. 2000; Tsuchida et al. 2005). Very interestingly, lipid response of *ppar-a* was significantly lower in ENT-KO mice than in controls Figure 41 F**.** Taken together, these data showed that IEC CD36 can modulate circulating LPS levels and consequent tissue LPS response, both in the intestine and in the periphery.

Changes in jejunal microbiota occurring during lipid absorption are dependent on CD36 of IEC.

Finally, because small-intestinal microbiota is particularly sensitive to HF diets (Martinez-Guryn et al. 2018), and the ENT-KO mice had increased LPS permeability and LPS levels after a lipid intake, we explored how the same single intragastric bolus of oil impacts the microbiota composition of the jejunum, a major site of CD36 expression. Both alpha- and beta-diversity were evaluated with different indexes. In both ENT-KO and control mice, the intragastric bolus lowered alpha-diversity by significantly lowering the richness of each sample (Observed index Figure 42 A, Chao1 index not shown) without altering evenness (Shannon index Figure 42 A, Simpson index not shown). Beta-diversity analysis revealed that oil-intake modulated

the microbial diversity in both ENT-KO and control mice (Unifrac index Figure 42 B-C, Jaccard not shown).

This demonstrated that lipid absorption triggers a global short-term modification of microbial richness, and this modification is independent of the IEC CD36. Comparisons of alpha- and beta-diversity between ENT-KO and ENT-FL mice at each feeding state also did not revealed significant differences (data not shown).

However, LDA Effect Size (LEfSe) analysis represented with cladograms revealed that changes in alpha- and beta-diversity were carried by different taxa in ENT-KO than in ENT-FL mice. Particularly, the analysis of each taxa plot-features showed that in ENT-FL mice, the oil-fed group significantly differs from the fasted group by a decrease in the *Desulfovibrionaceae* family (gender unknown) (p=0.04) Figure 42 D, whereas in ENT-KO mice, lipid absorption is characterized by an increase of the *Desulfovibrionaceae* family (p=0.01) Figure 42 E.

The different lipid response of this microbial family contingent on presence of epithelial CD36 is of interest since this family has been associated with both LPS levels and obesity (Caesar et al. 2015; Liu et al. 2019). Thus, the altered acute response of the microbiota to lipid absorption would explain the increased endotoxemia described in ENT-KO mice.

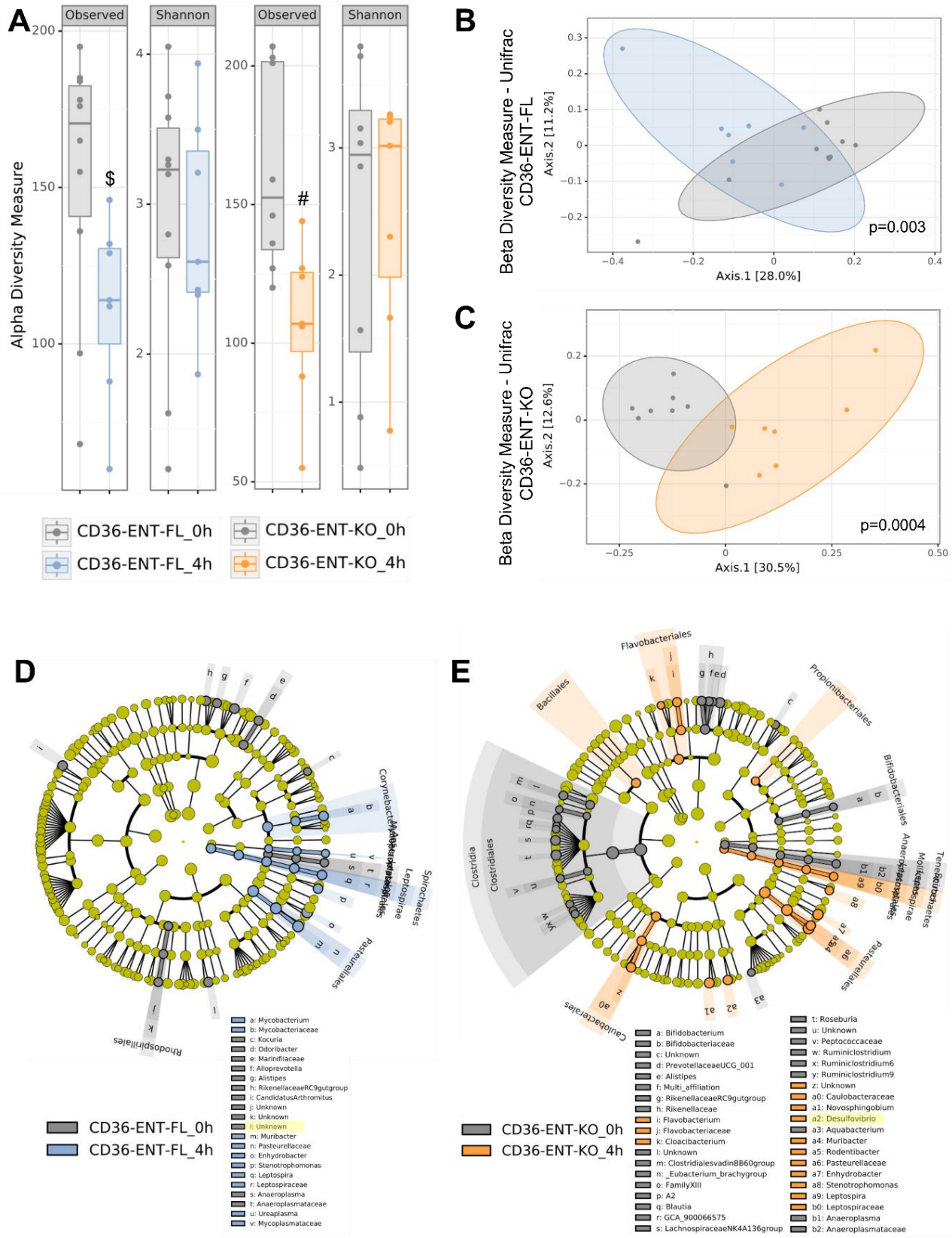

A
Observed
Shannon
Observed
Shannon
Alpha Diversity Measure
$
#
CD36-ENT-FL_0h
CD36-ENT-FL_4h
CD36-ENT-KO_0h
CD36-ENT-KO_4h
B
Beta Diversity Measure - Unifrac
CD36-ENT-FL
Axis.2 [11.2%]
Axis.1 [28.0%]
p=0.003
C
Beta Diversity Measure - Unifrac
CD36-ENT-KO
Axis.2 [12.6%]
Axis.1 [30.5%]
p=0.0004
D
Spirochaetes
Leptospirae
Pasteurellales
Rhodospirillales
CD36-ENT-FL_0h
CD36-ENT-FL_4h
a: Mycobacterium
b: Mycobacteriaceae
c: Kocuria
d: Odoribacter
e: Marinifilaceae
f: Alloprevotella
g: Alistipes
h: RikenellaceaeRC9gutgroup
i: CandidatusArthromitus
j: Unknown
k: Unknown
l: Unknown
m: Muribacter
n: Pasteurellaceae
o: Enhydrobacter
p: Stenotrophomonas
q: Leptospira
r: Leptospiraceae
s: Anaeroplasma
t: Anaeroplasmataceae
u: Ureaplasma
v: Mycoplasmataceae
E
Flavobacteriales
Bacillales
Propionibacteriales
Bifidobacteriales
Clostridia
Clostridiales
Caulobacterales
Pasteurellales
CD36-ENT-KO_0h
CD36-ENT-KO_4h
a: Bifidobacterium
b: Bifidobacteriaceae
c: Unknown
d: PrevotellaceaeUCG_001
e: Alistipes
f: Multi_affiliation
g: RikenellaceaeRC9gutgroup
h: Rikenellaceae
i: Flavobacterium
j: Flavobacteriaceae
k: Cloacibacterium
l: Unknown
m: ClostridialesvadinBB60group
n: _Eubacterium_brachygroup
o: FamilyXIII
p: A2
q: Blautia
r: GCA_900066575
s: LachnospiraceaeNK4A136group
t: Roseburia
u: Unknown
v: Peptococcaceae
w: Ruminiclostridium
x: Ruminiclostridium6
y: Ruminiclostridium9
z: Unknown
a0: Caulobacteraceae
a1: Novosphingobium
a2: Desulfovibrio
a3: Aquabacterium
a4: Muribacter
a5: Rodentibacter
a6: Pasteurellaceae
a7: Enhydrobacter
a8: Stenotrophomonas
a9: Leptospira
b0: Leptospiraceae
b1: Anaeroplasma
b2: Anaeroplasmataceae

Figure 42 : Changes in jejunal microbiota occurring during lipid absorption are dependent on CD36 of IEC.
(A) Alpha-diversity representing diversity within each sample. Observed index calculates the diversity in terms of richness; Shannon index calculates the diversity both in terms of richness and evenness. (B-C) Beta-diversity representing diversity between all individuals and thus the distance between bacterial profiles, between fasted and force-fed ENT-FL (B) and fasted and force-fed ENT-KO (C) mice. The beta-diversity distance is represented on 2 axes summarizing the entire distribution of all OTUs present in the samples as a multidimensional scaling (MDS) ordination, according to the Unifrac method, which calculates the diversity both in terms of OTU presence and OTU phylogenetic distance. (D-E) Cladograms resulting from LEfSe (LDA Effect Size) analysis (genus and above levels) between (D) fasted and oil-fed ENT-FL, and (E) fasted and oil-fed ENT-KO mice. LEfSe robustly identifies features that are statistically different among groups. Cladograms indicate the significant taxa which differ between the two compared groups ($p<0.05$, Wilcoxon-Mann-Whitney test). n=8-10 per group; results in (A) are expressed as boxplots (median and interquartile). P-values are results of Kruskal-Wallis tests for alpha-diversity and PERMANOVA tests (2000 permutations) for beta-diversity.

e. Discussion

Here, we discovered that IEC CD36 acting at several levels had a protective role with respect to the etiology of HF diet-associated obesity. Epithelial CD36 is critical for efficient secretion of TRL, although it does not affect total intestinal lipid absorption. The optimization of secretion reduces damage to the epithelial barrier, lowers endotoxemia and limits the relative abundance of the LPS and obesity-associated microbial family *Desulfovibrionaceae*.

In ENT-KO mice, the HF diet led to more fat mass accumulation, despite lower calorie intake Figure 37, and neither EE, activity nor fecal lipid loss were modified (data not shown). This suggested that CD36 from other organs might be involved in the increased EE and activity previously described in CD36-/- mice (Koonen et al. 2010). The ENT-KO mice had a lower calorie intake under both STD and HF diet, which supports a role of IEC CD36 in the control of food intake, and likely contributes to the lower intake described in germline CD36-/- mice (Hajri et al. 2007).

Interestingly, ENT-KO mice had a reduced acute preference for fat, despite similar levels of CD36 mRNA in taste buds and long-term monitoring showed that the increasing fat-preference over time was abolished in ENT-KO mice Figure 38. This might reflect the importance of post-oral reinforcing actions of fat in food preference, as suggested previously (Sclafani et al. 2007). In agreement with this, we found several post-oral perturbations that might explain the impaired fat preference and the susceptibility to obesity.

One perturbation we showed is that optimization of TRL synthesis is impaired in ENT-KO mice, leading to continuous production of middle-sized TRL regardless of dietary lipid content Figure 39. We cannot exclude that the delayed gastric emptying observed in STD-fed ENT-KO contributed to this effect Figure 39 by limiting the intestinal amount of TG for forming TRL. But since in HF-fed mice, stomach weights did not differ between control and ENT-KO mice, the delayed gastric emptying would not be the only explanation. Indeed, we showed that post-prandial induction of several key proteins such as MTP was delayed in STD-fed ENT-KO Figure 40, demonstrating that IEC CD36 coordinates TRL synthesis and secretion to optimize efficiency of lipid absorption. This explains previous observations in CD36-/- mice and supports the idea that CD36 controls MTP levels in early stages of lipid absorption, probably via the ERK pathway (Drover et al. 2005; Nauli et al. 2006; Tran et al. 2011). A lower efficiency of fat absorption results in the retention of TG in the jejunum of HF-fed ENT-KO (data not shown) and the recruitment of the ileum portion for lipid absorption (data not shown). LPL activity depends on both size, number, and composition of TRL (Jong et al. 1999; Martins et al. 1996; Xiang et al. 1999), so the smaller and more numerous particles released in ENT-KO mice would impair post-prandial fat metabolism. Interestingly, impaired TRL secretion has previously been associated with a lower food intake and fat preference (Mera et al. 2014). Thus, the impaired efficiency of TRL synthesis and fat absorption could participate to the lower food intake and fat accumulation in ENT-KO. Fat-induced secretion of intestinal hormones is also known to regulate food intake.

We showed that blood levels of GLP-1 and SCT trended higher in ENT-KO than controls Figure 38. GLP-1 is an anorexigenic hormone involved in adipose tissue metabolism, food intake and gastric emptying (Campbell and Drucker 2013; Kadouh et al. 2020; Yongguo Li et al. 2018). The role of CD36 in GLP-1 secretion remains unclear, but higher GLP-1 levels were reported in CD36-/- mice (Poreba et al. 2012). Interestingly, there is evidence that LPS levels control GLP-1 secretion in enteroendocrine cells and that GLP-1 is a marker of altered of intestinal barrier (Lebrun et al. 2017).

Previous results on CD36-/- showed weakening of the intestinal barrier, and we discovered here that IEC CD36 controls the entry of luminal LPS and the induction of genes encoding LPS receptors Figure 41. Plasma LPS levels are negatively correlated with fat preference and food intake in mice (Becskei et al. 2008; Bernard et al. 2019; Liu et al. 2016).

Thus, the impaired fat intake behavior described in ENT-KO Figure 38 could be explained by increased LPS levels. High circulating LPS levels are often associated with obesity in humans and mice (Ghoshal et al. 2009; Vors et al. 2015). LPS causes inflammation of adipose tissue and modifies lipid metabolism toward storage (Clemente-Postigo et al. 2019). Here we showed that in absence of CD36, higher post-prandial LPS levels were associated with higher expression of LPS receptors in adipose tissue and a lack of induction of PPARa, a marker of fat oxidation Figure 41. Based on our results, we suggest that IEC CD36 controls LPS entry and consequently protects against low-grade inflammation and fat storage.

Akiba and colleagues recently showed that LPS crosses the SI barrier either by a transcellular or a paracellular route (Akiba et al. 2020). Our findings suggest that elevated endotoxemia in ENT-KO was rather a result of an increased paracellular permeability. We showed that during lipid absorption, IEC CD36 controls the expression of tight-junction proteins Figure 41.

We previously demonstrated that CD36 triggers the activation of ERK1/2 in intestinal cells (Tran et al. 2011), and ERK1/2 control the expression of ZO-1 and OCLN (Aggarwal et al. 2011; Zhai et al. 2018). It has also been proposed that the accumulation of TRL in the interstitial space could cause a transient alteration of permeability and consequently an inflammatory response (Ji et al. 2011), as illustrated by increased expression of *il1b* in the jejunum of ENT-KO Figure 41. Thus, we propose that IEC CD36 controls the LPS response and intestinal permeability which together limit LPS entry. Yet, since circulating TRL carry LPS (Ghoshal et al. 2009; Laugerette et al. 2012) and since there is evidence that intestinal permeability caused by LPS also depends on TLR4 and CD14 recruitment (Guo et al. 2013), we cannot exclude that CD36 of IEC also limits LPS entry by limiting its incorporation into TRL. Further experiments will be needed to determine the exact role of CD36 of IEC in LPS permeability.

Finally, our observations that changes in jejunal microbiota occurred during lipid absorption were dependent on CD36 of IEC provides an additional explanation for the LPS phenotype of ENT-KO mice. Intestinal absorption of dietary fat, endotoxemia and jejunal microbiota are closely related (Martinez-Guryn et al. 2018). In ENT-KO mice, the family of *Desulfovibrionaceae* was significantly increased during lipid absorption, while it was significantly decreased in control mice Figure 42. *Desulfovibrionaceae* is a family of the *Proteobacteria* phylum, major source of proinflammatory LPS (Lin et al. 2020). This is consistent with our observations that when LPS is increased in the lumen, it is more absorbed by ENT-KO than controls Figure 41. Besides, increase of *Desulfovibrionaceae* have been associated with a higher susceptibility to diet-induced obesity, both in humans and mice (Igarashi et al. 2020; Jian et al. 2020). Conversely, decreased levels of *Desulfovibrionaceae* have been associated with anti-obesity and anti-LPS effects in mice (Liu et al. 2019; Tsuji et al. 2020; J. Wu et al. 2020).

A bevy of work showed that CD36 of macrophages, kidney cells and endothelial cells can interact with LPS (Baranova et al. 2016; Hoebe et al. 2005; Triantafilou et al. 2007) and since CD36, TLR4 and CD14 are all located in lipid rafts, it is very likely that IEC CD36 could acts as a pattern-recognition receptor to Gram negative-bacteria (Patel et al. 2007; Prasad et al. 2019). Indeed, the lower induction of intestinal alkaline phosphatase in jejunum of ENT-KO Figure 41 might suggest that CD36 could be involved in LPS detoxification mechanisms. Further experiments will be needed to determine how CD36 of IEC controls the microbiota ecology.

In conclusion, we showed that the scavenger receptor CD36 expressed in IEC controls TRL synthesis, endotoxemia, and changes in intestinal permeability and microbiota that occur during lipid absorption. This is the first demonstration that CD36 of IEC is involved in the etiology of obesity-associated inflammation and endotoxemia. CD36 dysfunctions is a key feature of mice models of metabolic syndrome (Buttet et al. 2016) and CD36 polymorphisms associate with the metabolic syndrome in humans (Love-Gregory et al. 2008; Love-Gregory and Abumrad 2011). Our findings strengthen the hypothesis that among all organs where it is located, CD36 of IEC is a key player in these associations.

f. Acknowledgments

The authors thank the Lipidomic platform (JP Pais de Barros, U1231, Dijon) for plasmatic LPS and fecal lipid content assays; the CellImap platform (A Bouchot), Université de Bourgogne, Dijon, for histological assays; Vaiomer scientific team and particularly Dr. C. Ribière, Vaiomer, Labège, for microbial composition measurement; the Metabolicks platform (NUTox team, U1231, Dijon) and JC Blanchard for animal care in the animal facility provided by Agrosup Dijon. SMM thank Dr. E Vidal for her kind and professional advices in the management of this work. This study was supported by the French Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, the INSERM Institute and the French

Fondation pour la Recherche Médicale (to IN). PhD fellowship was allocated to SMM by the French Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. VB was supported by the French National Research Agency ANR-11-LABX-0021-LipSTIC (to IN), from Agrosup Dijon scientific Council (to IN).

g. Authors contribution

Conceptualization IN, Supervision IN, Project Administration SMM, Formal Analysis, SMM, Investigation SMM, LT, VB, JFM, AD, GM, AH, GP, Writing - original draft SMM, IN, Writing - review and editing NA, IN, NK, SMM, Visualization SMM, Funding acquisition IN, NK, Resources NA, JG, TG, GP, IN.

h. Material & Methods

Animals

ENT-FL and ENT-KO mice were generated from mice provided by Nada Abumrad team (Washington University, Saint Louis Missouri, USA) (Cifarelli et al. 2016). All animals were housed in a controlled environment (light from 7pm to 7am, constant temperature and humidity) and fed a standard laboratory chow (RF21, Mucedola, 3% lipids) *ad libitum*. Male mice aged 30 weeks old were individually housed for 3 weeks and fed the same standard laboratory chow (n=16/group). Separately, 30 weeks old male mice were first fed a reconstituted diet with alipidic powder (Safe) mixed with 3% w/w of a commercial vegetable oil (Isio4, Lesieur) for 7 days to acclimatize. After that, mice were fed a HF diet reconstituted with 40% w/w of the same commercial oil (Isio4, Lesieur) *ad libitum* for 10 weeks (n=8/group). Body mass and 24h-food intake were followed weekly. Body composition was measured using an EchoMRI body composition analyzer (Echo Medical Systems). All animal protocols were in accordance with national guidelines and approved by the national animal care and use committee (Comité d'Ethique de l'Expérimentation Animale Grand Campus Dijon, CNEA, n° 105). APAFIS#18338

Fecal lipid analysis

One week before sacrifice, stools were collected for 24h. Lipids were extracted from a 200mg aliquot of feces using the Folch's method. After evaporating solvents, the content representing the fecal lipid amount was weigh and dissolved in 350µL of a tert-butanol mix. TG concentration was determined using a commercial kit (#80019, Biolabo).

Direct and indirect calorimetry

Indirect calorimetry was performed using an open-circuit computer-controlled system (Comprehensive Lab Animal Monitoring System, Columbus, Instr.). After being acclimated for 7 days to the chambers, mice were individually tested during 24h. Energy expenditure was calculated and traditionally adjusted by metabolically active mass (Even and Nadkarni 2012).

Feces were individually collected for 48h, stored at -80°C and direct calorimetry was performed using a calorimeter (6400 automatic Isoperibol Bomb Calorimeter, Parr Instrument Company, Moline, IL, USA). Approximately 1g of fecal samples were oven-dried at 55°C during 48h to remove all moisture. For each 1g of fecal sample, an aliquot of 0.2 to 0.3g was processed in the bomb calorimeter after adding a combustible spiking agent (mineral oil) to ensure complete combustion of the entire fecal sample. A heat of combustion value was obtained for each fecal sample in calories per gram after 8 min. The value was corrected for combustion heat of the spiking agent automatically and a final gross heat value was used for the fecal energy content.

Fat preference test

Licking behavior was studied with a lickometer, to analyze orosensory sensations. After a water-deprivation of 16h, mice were individually subjected to 2 training sessions with water to get them used to a new environment before the taste-testing session. Each session lasted for 5 min after the first lick. During the test, mice had access to a solution of 2,5% of oil (Isio4, Lesieur). The total number of licks were individually measured for 1 and 5 min.

A two-bottle choice test was performed to study fat preference combining orosensory sensations and post-ingestive cues. Animals were individually housed and food restricted. At the beginning of the dark period (7p.m), mice were subjected to a choice between a control solution (0.3% xanthan gum in water) or a fat solution (0,5% Isio4, Lesieur in control solution). Fluid intake was measured for each bottle after 1, 2, 4, and 16 hours. Consumption of each bottle and preference (i.e. ratio between fat solution intake and total fluid intake) was calculated.

Oral Lipid Test and Lipid Secretion Test

Animals were fasted overnight to remove any lipid content from the lumen. For oral lipid test, animals received an intragastric bolus of 0.5ml of a commercial mixed vegetable oil (Isio4, Lesieur). For lipid secretion test, animals first received an injection of an LPL inhibitor (500µg/g of body mass, tyloxapol Bioxtra, #T0307, Sigma) and received 5 minutes later, an intragastric bolus of 0.5ml of the same vegetable oil (Isio4, Lesieur). Blood samples were collected from the orbital vein on heparinized tubes before the intragastric bolus, and at different times after and immediately centrifugated for biochemicals analysis.

Biochemicals analysis

Plasma TG concentration was assayed using a commercial kit based on the GPO reaction (#80019, Biolabo). Plasmatic insulin, total GLP-1, SCT and CCK concentrations were determined using commercially available ELISA kits (#10-1249-01 and #10-1278-01, Mercodia ; SCT-CEB075Mu-96 and CCK-CEA802Mu-96, Cloud-Clone Corp) in accordance with the manufacturers' protocols.

Plasmatic LPS quantification

Plasma total LPS concentration was assayed in diluted plasma by direct quantitation of 3-hydroxytetradecanoic acid (3-hydroxymyristate or 3HM, 14C) by high performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry (HPLC/MS/MS) (Endoquant® procedure, Lipidomic Platform, INSERM U1231, Dijon, France), like previously described (De Barros et al. 2015). Briefly, 50 µl of plasma spiked with 50 ng of internal standard (3-hydroxytridecanoic acid 10 mg/ml in ethanol) was hydrolyzed (total 3HM) or not (unesterified 3HM) with 75 µl of NaCl 150 mM and 300 µl of HCl 8 mol for 4 h at 90°C. Free fatty acids were then extracted with 600 µl of distilled water and 5 ml of hexane. 3HM molecules were indeed bound to the lipid-A motif of LPS and allowed us to quantify circulating total LPS.

TRL size measurement

After lipid secretion test, plasmas were diluted to 0.2g/L of TG and stored at room temperature. TRL size distribution was estimated using dynamic light scattering (DLS), with a Nicomp 380 (PSS Nicomp) at room temperature, on 200µL of diluted plasma for 10 minutes on automatic channel width mode, as previously described (Buttet et al. 2016).

Tissues and intestinal mucosa collection.

Mice were sacrificed under isofluran anesthesia, before or 4h after lipid secretion test. Small intestines were harvested by sectioning right after the pyloric sphincter and right before the caecum. Immediately, small intestines were measured on ice: the first 5cm were thrown away and the rest were divided into 3 equal parts. Middle segments were then opened lengthways and jejunal mucosa were gently scraped and immediately placed in liquid nitrogen before storage at -80°C. Left peri-epidydimal white adipose tissues, stomachs, and livers were harvested in a standardized manner and placed in liquid nitrogen before storage at -80°C.

Taste bud isolation from circumvallate papillae :

Circumvallate papillae from ENT-FL and ENT-KO mice were isolated according to previously published procedure (El-Yassimi et al. 2008). In brief the lingual epithelium was separated from connective issue by enzymatic dissociation (elastase and dispase mixture, 2mg/ml each in Tyrode buffer : 140 mM NaCl, 5mM KCL, 10 mM HEPES, 1mM CaCl2, 10mM Glucose , 1mM MgCl2, 10 mM pyruvate , pH 7,4) and papillae were dissected under a microscope. Samples from 3 mice were pooled for mRNA analysis.

Gene expression analysis

For jejunal mucosa, total RNA were extracted from 50mg of tissue with 1ml Trizol Reagent (Invitrogen Life Technologies). For WAT, total RNA were extracted using a commercial kit (#36200, Norgen). Total RNA concentrations were checked and 0.5µg of total RNA were pretreated with DNase (DNase I amplification grade, Invitrogen Life Technologies) and reverse-transcribed using the High Capacity cDNA RT kit (Applied Biosystems). Finally, 10ng of cDNA were amplified by real-time qPCR (Applied Biosystems StepOnePlus ™ thermocycler). The *36b4* gene was used as a housekeeping gene. Data was quantified using the $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method. For detailed information on primers please see Key Resources Table.

Western Blotting

Tissues were lysed on ice with a handheld homogenizer in lysis buffer A (containing 10 mM Tris-HCl, 100Mm D-Mannitol, 5µL/mL antiprotease (#P8340-1ML, Sigma), 1µL/100µL Triton-X-100 (#103K0062, Sigma) and 10µL/mL antiphosphatase (#78428 Thermo Fisher), pH 7.5). Protein concentration of homogenized tissues was determined using the Pierce protein assay (#23225, Thermo Scientific and 30µg of proteins were subjected to electrophoresis on Stain-free gels (Bio-Rad). Proteins were then transferred to stain-free membranes (Bio-Rad), incubated for 1h with blocking buffer (5% bovine serum albumin in TBS-T), followed by incubation with commercially available primary antibodies. Bound antibodies were revealed with HRP-conjugated specific secondary antibodies using ECL substrate (Clarity Western ECL Blotting Substrate, Bio-Rad). Quantification was performed using HSC70 as reference. For detailed information on antibodies please see Key Resources Table.

Jejunal microbiota analysis

Jejunal mucosa was gently scrapped as described above, immediately placed in liquid nitrogen and stored at -80°C. Total bacterial DNA was extracted and microbial population present in the samples was determined using next generation high throughput sequencing of variable regions of the 16S rRNA bacterial gene as described before (Lluch et al. 2015). Briefly, PCR amplification was performed using 16S universal primers targeting the V3-V4 regions of the 16S ribosomal genes (Vaiomer universal 16S primers). Detection of the sequencing fragments was performed with the MiSeq Illumina. Output reads were processed using the Vaiomer bioinformatics pipeline according to the FROGS guideline (Escudié et al. 2018), including quality-filtering, single-linkage clustering into OTUs with the Swarm algorithm and taxonomic assignment. Specific filters regarding the length of amplicons and the OTU abundance were applied.

Intestinal permeability to LPS-Bodipy

Animals were fasted 3h prior to an intragastric load of 0.1 mL of a solution of 100µg/mL of Bodipy-immunolabeled-LPS, courtesy of Dr. T. Gauthier and Dr. J. Grober, Lipness team, U1231, Dijon (Duheron et al. 2014).

Statistical analysis

Data was presented as mean +/- SEM. Differences between groups were analyzed using paired t-tests (Student) for plasmatic assays over time and unpaired t-tests (Mann-Whitney) for RNA assays. When comparisons were made across more than two groups, ANOVA was performed. Statistical analysis was performed with Graphpad Prism 8 (GraphpadSoftware). A p-value less than 0.05 was considered statistically significant and coded as * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, and *** $p < 0.001$ for ENT-KO vs ENT-FL mice comparison; $ $p < 0.05$, $$ $p < 0.01$, and $$$ $p < 0.001$ for intra ENT-FL group comparisons; # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, and ### $p < 0.001$ for intra ENT-KO group comparisons.

Key resources table

Reagent or resource	Source	Identifier
Antibodies		
APOB48	Santa Cruz Biotechnology	Cat# sc-11795 ; RRID:AB_2056951
HSC70	Santa Cruz Biotechnology	Cat# sc-7298 ; RRID:AB_627761
OCLN	Thermofischer Scientific	Cat# 33-1500 ; RRID:AB_2533101
MTP	BD Biosciences	Cat# 612022 ; RRID:AB_399417
qPCR primers		
36b4	Thermofischer Scientific	N/A
Fwd 5'-GCCACCTCGAGAACAACCC-3'		
Rev 5'-GCCAACAGCATATCCCGAATC-3'		
Akp6	Thermofischer Scientific	Mm01285814_g1
Angptl4	Thermofischer Scientific	Mm00480431_m1
Apoa4	Thermofischer Scientific	Mm00431814_m1
Apob	Thermofischer Scientific	Mm01545156_m1
Apobec	Thermofischer Scientific	Mm00482894_m1
Apoc2	Thermofischer Scientific	Mm00437571_m1

Apoc3	Thermofischer Scientific	Mm00445670_m1
Cd14	Thermofischer Scientific	Mm00438094_g1
Cd36	Thermofischer Scientific	N/A
Fwd 5'-GGCCAAGCTATTGCGACATG-3'		
Rev 5'-CCGAACACAGCGTAGATAGACC-3'		
Cd68	Thermofischer Scientific	Mm03047343_m1
Dgat2	Thermofischer Scientific	Mm00499536_m1
Fabp1	Thermofischer Scientific	Mm00444340_m1
Il1b	Thermofischer Scientific	Mm00434228_m1
Lipe	Thermofischer Scientific	Mm00495359_m1
Lpl	Thermofischer Scientific	Mm00434764_m1
Mttp	Thermofischer Scientific	Mm00435015_m1
Nlrp3	Thermofischer Scientific	Mm00840904_m1
Ocln	Thermofischer Scientific	Mm00500912_m1

PPARa	Thermofischer Scientific	
Frw 5'-AACGGCGTCGAAGACAAAGAG CCCTACAACGAGATCAGTGTGC-3'		
Rev CAAAGCCTGGGATAGCCTTGG		
Socs3	Thermofischer Scientific	Mm00545913_s1
Tjp1	Thermofischer Scientific	Mm00493699_m1
Tlr4	Thermofischer Scientific	Mm00445273_m1
Tnfa	Thermofischer Scientific	Mm00443258_m1
Chemicals		
Tyloxapol BioXtra	Sigma-Aldrich	#T0307, sc-255711
Xanthane	Sigma-Aldrich	#11138-66-2
Triton-X-100	Sigma-Aldrich	#103K0062
Antiphosphatase	Thermo Fisher	Cat #78428
Antiprotease	Sigma-Aldrich	#P8340-1ML
Food components		
STD diet RF21	Mucedola	
Alipidic powder	Safe	U8958
Cellulose Arbocel B00	Safe	#64254a99
Isio4 oil	Lesieur	N/A

Commercial assays		
CCK-CEA802Mu-96 ELISA	Cloud-Clone Corp.	N/A
SCT-CEB075Mu-96 ELISA	Cloud-Clone Corp.	N/A
GLP-1 NL-ELISA	Mercodia	Cat #10-1278-01
Insulin ELISA	Mercodia	Cat #10-1249-01
TG kit	Biolabo	Cat #80019
Pierce Protein Assay #23225	Thermo Fischer Scientific	Cat #22660
Protease inhibitor cocktail		
Clarity Western ECL Blotting Substrate	Bio-rad	
DNase I amplification grade	Invitrogen Life Technologies	#18068015
High Capacity cDNA RT kit	Applied Biosystems	4369016
Fatty Tissue RNA purifaction kit	Norgen	#36200
Softwares		
GraphPad Prism 8	GraphPad Software	N/A
Experimental models : Organisms		
Mouse : CD36-ENT-KO and CD36-ENT-FL	Cifarelli et al, 2016	N/A

C. DONNEES COMPLEMENTAIRES A L'ARTICLE

a. Les ENT-KO en HL présentent une rétention de lipides dans la muqueuse jéjunale

Nous avons déjà montré qu'après 10 semaines de régime HL40, les animaux ENT-KO ont un défaut d'adaptation intestinale, qui se caractérise, comme chez les animaux en régime STD, par un défaut d'adaptation de la taille des CM sécrétés au cours de l'absorption. Afin de savoir si ce défaut est aussi associé à une anomalie quantitative de la sécrétion, un marquage des lipides par Oil-Red-O (ORO) a été réalisé sur des coupes de jéjunum, 4h après un gavage d'huile (plateforme CellImaP, Université de Bourgogne). Au prélèvement des intestins, le premier centimètre du jéjunum (voir Figure 35) est directement inclus dans du Tissue-Tek OCT (Sakura) puis conservé à -20°C. Des coupes de 5 µm sont ensuite réalisées (4/échantillon), colorées à l'ORO et analysées grâce au logiciel Visilog (André Bouchot, plateforme CellImaP, Université de Bourgogne).

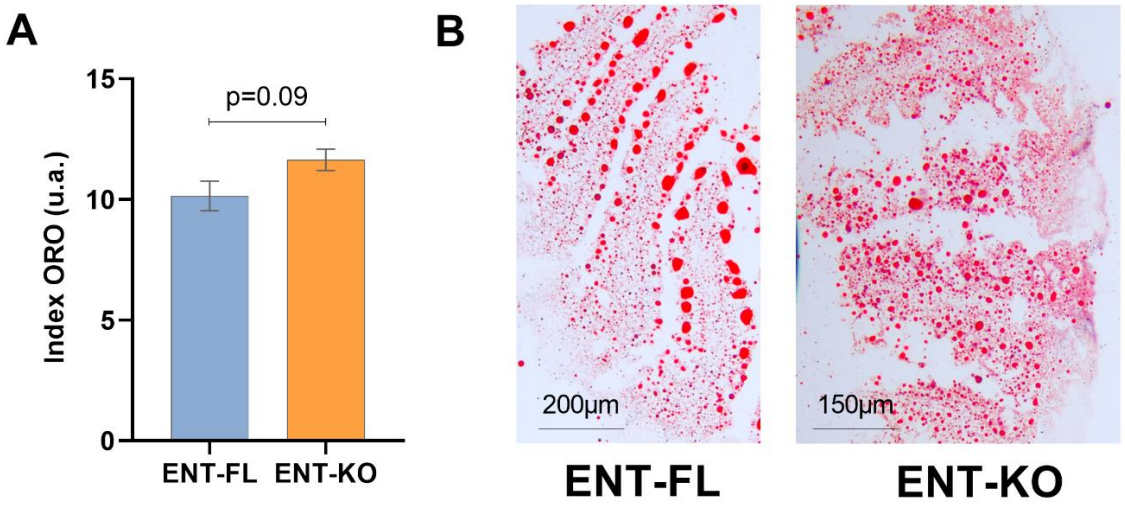


Figure 43 : Mesure des TG dans la muqueuse jéjunale 4h après gavage, par coloration Oil-Red O, chez des animaux préalablement nourris en HL pendant 10 semaines.

Le premier centimètre du jéjunum est inclus en Tissue-tek OCT puis des coupes de 5µm sont colorées à l'Oil-red O afin de marquer spécifiquement les lipides accumulés dans la muqueuse. L'intensité du marquage est analysée par le logiciel Visilog (CellImaP, Université de Bourgogne). La moyenne de la coloration est faite pour 4 coupes par individu ; n=7/groupe ; les résultats sont donnés en moyenne +/- SEM. Les p-values sont les résultats de tests de Mann-Whitney.

En période post-prandiale, cette approche montre que les ENT-KO ont tendance à accumuler davantage de lipides dans la muqueuse intestinale (p=0.09) Figure 43. Cette approche confirme le retard de sécrétion de gros CM observé en régime HL et en régime STD.

b. Les ENT-KO en HL présentent un défaut d'expression de ZO-1

Nous avons également montré qu'en régime STD, le CD36 contrôle l'expression de certaines protéines clés des jonctions serrées Figure 41. Afin d'évaluer la perméabilité intestinale en période post-prandiale chez les animaux nourris en HL, nous avons mesuré l'expression de la protéine ZO-1, au niveau de la muqueuse jéjunale 4h après un gavage d'huile, par immunohistochimie (IHC). Après préparation des coupes comme détaillé p148, les épitopes sont démasqués par un traitement enzymatique (protéinase K). Après lavages et blocage en BSA 3%, les coupes sont incubées avec l'anticorps primaire anti-ZO-1 (61-73000, Invitrogen, gracieusement fourni par le Dr. Alexandre Benani) et le marquage est révélé à l'aide du kit ImmPress (Vector Labs, MP7401). La quantification du signal repose sur l'attribution d'un score entre 1 et 5 pour l'intensité du marquage et la présence de structures caractéristiques en nids d'abeille (Fanning et al. 1998). La préparation, le marquage et la mesure de son intensité ont été réalisés par la plateforme CellImaP (Université de Bourgogne).

En période post-prandiale, cette approche par IHC montre que la protéine ZO-1 tend à être moins exprimée chez les ENT-KO que chez les contrôles Figure 44. Ceci tend à montrer que le CD36 des IEC contrôle l'expression de protéines clés des jonctions serrées en période post-prandiale également en régime HL, ce qui corrobore les résultats obtenus par RT-qPCR et WB chez les animaux en régime STD. Il serait également très intéressant d'évaluer la perméabilité spécifiquement au LPS chez ces animaux, afin de déterminer si la surconsommation chronique de lipides affecte l'hyperperméabilité au LPS observée chez les animaux nourris en régime STD.

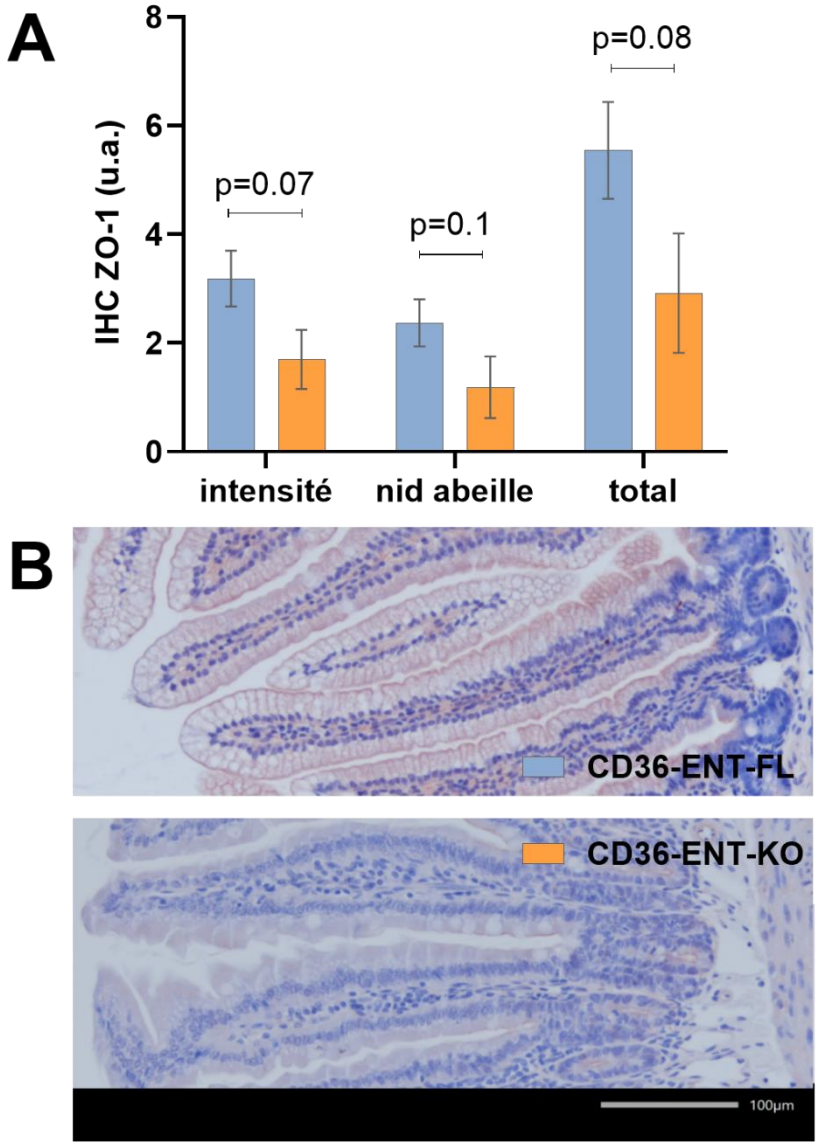


Figure 44 : Mesure de la protéine ZO-1 par IHC en période post-prandiale, dans le jéjunum proximal d'animaux préalablement nourris en HL pendant 10 semaines.
A) Quantification du marquage. B) Images représentatives pour chaque groupe. La protéine ZO-1 est immuno-marquée (61-73000, Invitrogen) sur des coupes transversales de jéjunum puis révélée et quantifiée par IHC (plateforme CellImaP, Université de Bourgogne). La semi-quantification de ZO-1 est faite à l'aveugle. Elle repose sur l'attribution d'un score entre 1 et 5 pour l'intensité du marquage et la présence de structures en nids d'abeille (Fanning et al. 1998). Les résultats présentés sont la moyenne de l'observation de 4 coupes par individu, +/- SEM ; n=7/groupe . Les p-values sont les résultats de tests de Mann-Whitney

Résultats – Partie 2

Quel est le rôle du CD36 des IEC dans les adaptations intestinales après un régime hyperlipidique ?

A. Les femelles ENT-KO sont plus susceptibles a l'augmentation de masse grasse induite par les lipides des 3 semaines

Compte-tenu du rôle protecteur du CD36 sur l'effet obésogène du régime HL après 10 semaines de régime, nous nous sommes interrogés sur le rôle du CD36 dans l'adaptation intestinale qui survient après une surconsommation chronique de lipides. Une expérience complémentaire a donc été réalisée chez des femelles du même âge. Des animaux ont été soumis simultanément, soit à un régime normal (NL, 3% m/m, Isio4, 3,15 kcal/g) soit au même régime HL présenté précédemment (40% m/m, Isio4, 5,5 kcal/g), pendant 3 semaines seulement. En effet, le régime HL est connu comme déclenchant des adaptations intestinales dès 3 semaines, sans déclencher d'obésité chez les animaux WT (Petit et al. 2007). Les régimes sont constitués à partir d'une poudre nutritive (Poudre alipidique, Safe) et de la même huile végétale Tableau 14.

Chez les ENT-FL, la masse corporelle augmente de façon non significative quel que soit le régime (+10,5% pour les ENT-FL NL et +10,4% pour les ENT-FL HL) Figure 45 A. Chez les ENT-KO, en revanche, la prise de masse corporelle tend à être supérieure chez les animaux HL (+6%) que chez les animaux NL (+3%, augmentations non significatives) Figure 45 A. La composition corporelle a également été suivie chaque semaine, par EchoMRI. Le suivi de masse grasse (MG) montre une augmentation sensiblement identique quel que soit le régime chez les ENT-FL (+49,5% en HL, ns contre +44,6% en NL, ns) Figure 45 C.

En revanche, on observe chez les ENT-KO une augmentation plus marquée en HL (+54,8%, p=0,06) qu'en NL (+31,3%, ns) Figure 45 C. Les aires sous courbes de l'évolution de la MG Figure 45 D montrent en effet que les ENT-KO ont tendance à être plus sensibles à l'effet obésogène du régime. Bien qu'aucune différence significative n'ait été mise en évidence entre les 4 groupes, ces tendances indiquent que les ENT-KO sont plus susceptibles à l'augmentation de MG induite par le régime après 3 semaines.

Ceci est cohérent avec le phénotype observé chez des mâles en régime HL pendant 10semaines Figure 37. Toutefois, contrairement aux observations sur les mâles, la prise alimentaire des femelles est identique entre ENT-KO et ENT-FL, quel que soit le régime Figure 45 B.

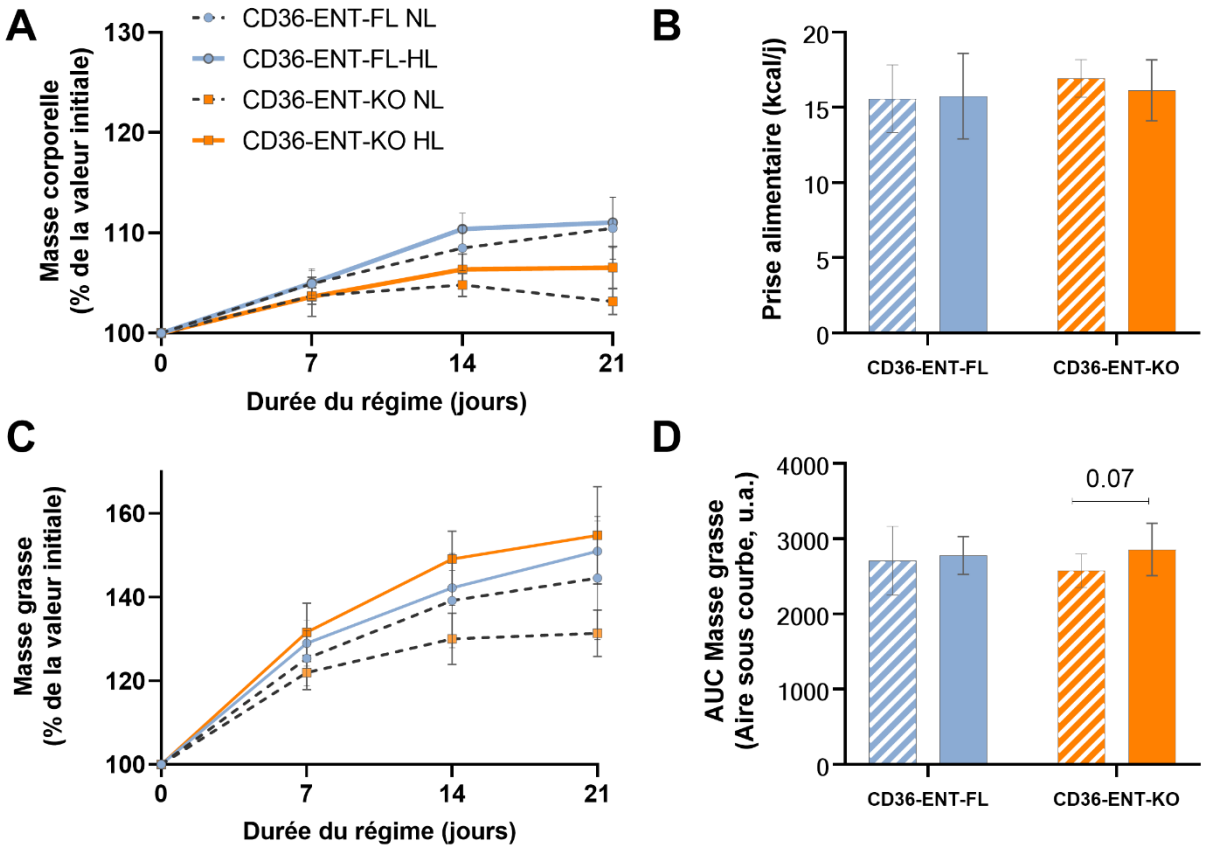


Figure 45 : Les femelles ENT-KO sont plus susceptibles à l'effet obésogène d'un régime enrichi en lipides

A) Evolution de la masse corporelle. B) Prise alimentaire moyenne sur 24h. C) Evolution de la masse grasse mesurée par EchoMRI. D) Aire sous courbe calculée à partir du graphe C ; n=7 à 8/groupe. Les résultats sont exprimés en moyennes +/- SEM

B. Les ENT-KO ont un defaut qualitatif d'adaptation au regime

Comme présenté dans l'introduction de cette thèse, les capacités d'absorption intestinales augmentent avec la teneur en lipides du régime, et un défaut dans ces adaptations est associé à l'obésité (Kondo et al. 2006; Petit et al. 2007). Pour étudier cette adaptation, nous avons mesuré les aspects quantitatifs et qualitatifs de la sécrétion intestinale de CM : après une mise à jeun d'une nuit, les animaux sont gavés avec 0,5ml d'huile, après injection d'un inhibiteur de la LPL (méthode détaillée dans la Partie 1 - Publication scientifique p.151). Les animaux sont sacrifiés 4h après le gavage d'huile pour étudier le métabolisme intestinal en contexte d'absorption.

L'estomac des animaux a été pesé au moment du sacrifice et l'estomac des contrôles en régime HL était plus léger que celui des animaux en NL Figure 46 A. Ceci pourrait s'expliquer par une accélération de la vidange gastrique, caractéristique d'une adaptation au régime (Boyd et al. 2002; Cunningham et al. 1991). Au contraire, l'estomac des ENT-KO en régime HL tend à être plus lourd, ce qui pourrait traduire un retard de vidange gastrique par rapport aux contrôles. Si ce retard de vidange était confirmé, alors les capacités d'absorption évaluées par la suite pourraient concerner une quantité de lipides inférieure chez les ENT-KO que chez les contrôles.

Au cours des 4h d'étude, la quantité de TG sécrétés est significativement augmentée chez les animaux préalablement nourris en régime HL par rapport à ceux nourris en NL, indépendamment du CD36 des IEC Figure 46 B. D'une part, ceci confirme l'adaptation quantitative des capacités de sécrétion après un régime chez les animaux contrôles (Petit et al. 2007). D'autre part, ceci pourrait montrer que le CD36 des IEC n'est pas requis dans cette adaptation Figure 39. Néanmoins, compte tenu de la différence observée sur le poids des estomacs, il est difficile de conclure sur ce point.

De manière intéressante, chez les contrôles, les CM sécrétés par les animaux en HL sont significativement plus gros que ceux sécrétés par les animaux en NL, et ce dès 2h après le gavage Figure 46 C. En revanche, chez les ENT-KO, il faut attendre 4h après le gavage pour observer l'effet du régime préalable Figure 46 D. L'augmentation de la taille des CM étant un élément d'adaptation à la quantité de lipides dans le régime (Hayashi et al. 1990), nous pouvons donc conclure que le CD36 des IEC contrôle l'adaptation qualitative de la sécrétion, en réponse à une surconsommation chronique de lipides.

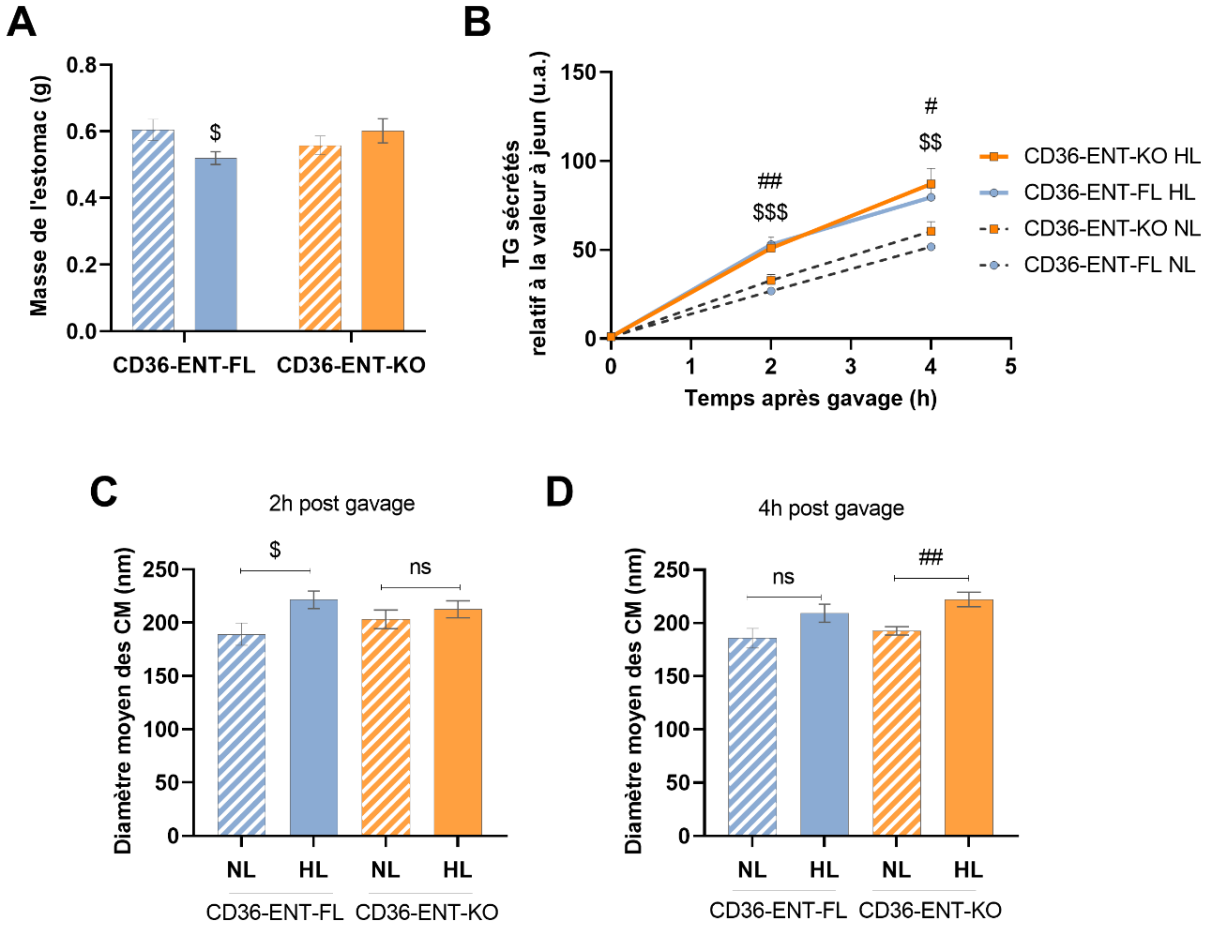


Figure 46 : Les femelles ENT-KO présentent un défaut partiel d'adaptation de la sécrétion en réponse à un régime hyperlipidique chronique.
A) Masse de l'estomac 4h après le gavage. B) TG sécrétés relativement à la valeur à jeun. C-D) Diamètre moyen des chylomicrons C) 2h et D) 4h après le gavage ; n=8/groupe, les p-values sont le résultat de tests de Mann-Whitney (# : NL vs HL chez les ENT-KO ; $: NL vs HL chez les ENT-FL).

Enfin, nous avons également mesuré l'effet du régime sur l'adaptation morphologique de l'intestin. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes concernant la masse ni la longueur de l'intestin. Nous avons également réalisé des coupes transversales du jéjunum proximal pour mesurer la hauteur des villosités (méthode de prélèvement détaillée Figure 35 p.149). Comme attendu avec ce régime, les villosités sont significativement plus grandes chez les contrôles nourris en HL que chez les contrôles nourris en NL (Petit et al. 2007). Nous montrons ici que cette adaptation est identique chez les femelles ENT-KO et donc indépendante du CD36 des IEC Figure 47. Cette augmentation de surface d'absorption pourrait en partie expliquer l'augmentation quantitative des capacités de sécrétion Figure 46 B.

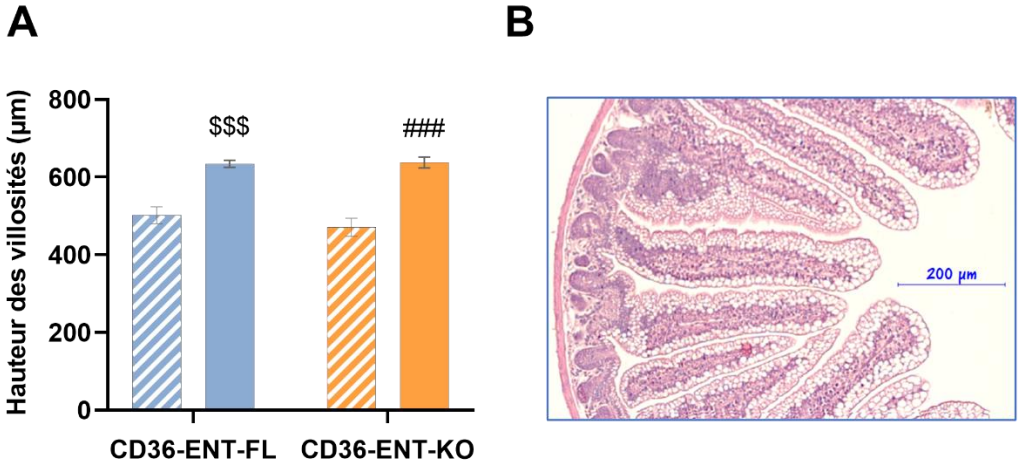


Figure 47 : Après 3 semaines, le régime HL induit une adaptation morphologique indépendamment du CD36.
A) Hauteur moyenne des villosités du jéjunum proximal. Les valeurs présentées sont la moyenne de 10 mesures par coupe et d'une coupe par individu, par 2 expérimentatrices et à l'aveugle. B) Image représentative de l'ensemble des observations en régime HL. n=8/groupe, les p-values sont le résultat de tests de Mann-Whitney (# : NL vs HL chez les ENT-KO ; $: NL vs HL chez les ENT-FL).

Pour expliquer cette différence d'adaptation à la quantité de lipides dans le régime, nous avons évalué l'expression jéjunale des gènes clés de l'absorption de CM en période post-prandiale, par RT-qPCR. Afin d'évaluer l'effet de l'absence de CD36 sur l'adaptation intestinale au régime, et de s'affranchir de la différence de réponse au cours de l'absorption (observée chez les mâles), les niveaux d'expression des animaux nourris en régime HL sont normalisés par ceux des animaux nourris en régime NL, pour chaque génotype. Cet effet régime est ensuite comparé entre les deux génotypes. Nous attirons ici l'attention du lecteur sur cette méthode, qui ne vise pas à comparer le niveau d'expression des protéines entre ENT-KO et contrôles 4h après le gavage, mais bien à comparer l'effet du régime sur l'expression post-prandiale, chez les ENT-KO et les contrôles.

De façon intéressante, chez les animaux contrôles, l'augmentation de la quantité de lipides est associée à une augmentation des niveaux d'ARNm *cd36, fabp2* et *dgat1* 4h après le gavage, ce qui n'est pas retrouvé chez les animaux ENT-KO Figure 48 A. De plus, les ARNm *mtp, fabp1, fabp2, dgat1* et *apob* sont significativement moins induits 4h après le gavage chez les ENT-KO que chez les animaux contrôles. Ces résultats montrent donc que le régime HL entraine une adaptation de l'expression de gènes clés en période post-prandiale, dépendante du CD36 des IEC Ainsi, le défaut d'adaptation de la taille des CM sécrétés après un régime chez les ENT-KO pourrait s'expliquer par un retard d'induction des gènes clés de la synthèse des CM. Ces résultats suggèrent donc que l'augmentation de la taille des CM sécrétés, déclenchée par une surconsommation chronique de lipides, dépend du CD36 des IEC.

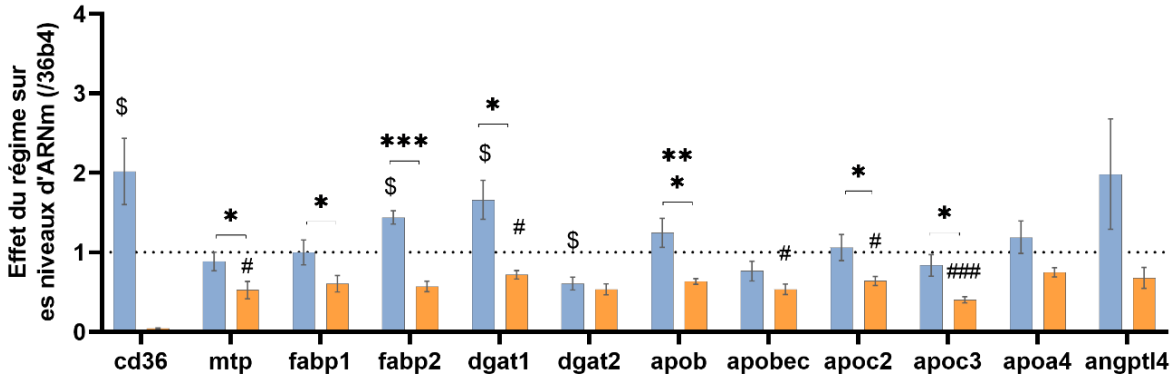


Figure 48 : Effet du régime sur l'expression des gènes clés de la synthèse des CM au niveau du jéjunum, 4h après un gavage d'huile.
Les résultats sont obtenus par RT-qPCR après extraction des ARN totaux de la muqueuse jéjunale, puis quantifiés par rapport au gène de référence 36b4 et rapportés au niveau d'expression en régime NL ; n=8/groupe, les p-values sont le résultat de test de Mann-Whitney (* : comparaison ENT-KO vs CD36-ENT-FL ; # : comparaison NL vs HL40 chez les ENT-KO ; $: comparaison NL vs HL40 chez les CD36-ENT-FL).

C. Les ENT-KO sont sensibles a l'endotoxemie induite par un regime hyperlipidique

Puisque nous avions observé que le CD36 des IEC contrôle l'endotoxémie induite par l'absorption des lipides sur des mâles en régime STD, nous avons également étudié ce paramètre après 3 semaines de régime, par la même méthode (voir Partie 1 - Publication scientifique p.151). Là encore, afin d'étudier l'effet du régime, l'augmentation de LPS au cours de l'absorption en HL est rapportée à celle en régime NL. Ce dosage révèle que le régime HL n'augmente pas l'induction de l'endotoxémie chez les animaux contrôles, alors qu'elle l'augmente de l'ordre de 45% chez les ENT-KO Figure 49 A. Ceci montre que le CD36 des IEC limite l'effet endotoxémiant induit par une surconsommation chronique de lipides.

Afin d'expliquer ce résultat, nous nous sommes intéressés à l'effet du régime sur l'expression post-prandiale des récepteurs au LPS, au niveau du jéjunum. De façon très intéressante, on observe que l'effet du régime sur l'expression de *tlr4* et *cd14* est significativement inférieur chez les ENT-KO par rapport aux contrôles Figure 49 C. Le régime induit également une plus forte expression post-prandiale de *cd68,* marqueur des macrophages, uniquement chez les animaux contrôles Figure 49 C. De façon intéressante, il a été montré chez l'homme que le CD68 est augmenté dans la muqueuse jéjunale des obèses, y compris chez les obèses métaboliquement sains, c'est-à-dire sans autre comorbidités (Monteiro-Sepulveda et al. 2015). Nous montrons ici que le CD36 des IEC est nécessaire à cette augmentation.

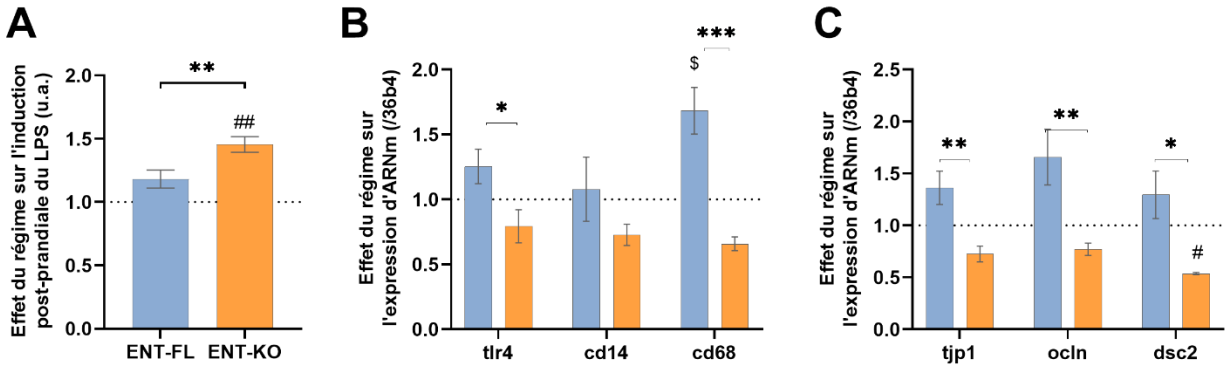


Figure 49 : Les femelles ENT-KO sont plus susceptibles à l'endotoxémie induite par une augmentation de la teneur en lipides du régime.
A) Induction post-prandiale de LPS plasmatique. Le LPS total plasmatique est mesuré par dosage du 3-OH C14 :0 dans des prélèvements sanguins 4h après un gavage d'huile. Le taux d'induction post-prandial est calculé par normalisation avec les valeurs à jeun. L'effet de l'augmentation des lipides dans le régime est calculé en normalisant les résultats par le taux d'induction en régime NL. B-C) Effet du régime HL40 sur l'expression d'ARNm dans le jéjunum, 4h après un gavage d'huile, de gènes clés de B) l'intégrité des jonctions serrées et de C) la réponse au LPS et le statut inflammatoire. Les résultats sont obtenus par RT-qPCR après extraction des ARN totaux de la muqueuse jéjunale, puis quantifiés par rapport au gène de référence 36b4 et rapportés au niveau d'expression en régime NL. n=8/groupe, les p-values sont le résultat de test de Mann-Whitney (* : comparaison ENT-KO vs CD36-ENT-FL ; # : comparaison NL vs HL40 chez les ENT-KO ; $: comparaison NL vs HL40 chez les CD36-ENT-FL).

Pour déterminer si l'effet endotoxémiant du régime est associé à une modification de la perméabilité intestinale, l'expression des gènes de l'intégrité des jonctions serrées a été mesurée dans le jéjunum. De même, l'effet du régime sur les niveaux d'ARNm *tjp1, ocln* et *dsc2* qui code pour la desmocolline 2, sont significativement inférieurs chez les ENT-KO Figure 49 B.

L'ensemble de ces résultats suggère donc que l'effet endotoxémiant du régime soit une conséquence d'un défaut d'adaptation de la barrière intestinale, plutôt que d'une internalisation des LPS dans les IEC.

D. CONCLUSION

Nous avons montré dans cette deuxième partie que le CD36 des IEC est nécessaire à l'adaptation qualitative de la sécrétion intestinale induite par une surconsommation de lipides chronique (3 semaines). De plus, comme les mâles, les femelles ENT-KO semblent plus susceptibles à l'augmentation de masse grasse induite par l'augmentation de lipides dans le régime. Ceci confirme, par une approche un peu différente, le rôle protecteur du CD36 des IEC sur l'effet obésogène des lipides.

En effet, nous avons montré ici une adaptation intestinale après 3 semaines de régime, caractérisée d'abord par une augmentation de la taille des CM sécrétés. Cette adaptation qualitative des capacités d'absorption dépend du CD36 des IEC. Ceci pourrait s'expliquer par notre observation que l'expression des protéines clés de la synthèse et de la taille des CM comme la MTP est modifiée en absence de CD36 des IEC Figure 40, Figure 48. Ensuite, nous avons montré que l'adaptation intestinale à la teneur en lipides du régime se caractérise également par une augmentation de la quantité de TG sécrétée pendant les 4 premières heures suivant le gavage. Cette adaptation quantitative des capacités d'absorption ne semble pas dépendre pas du CD36 des IEC Figure 46. Ceci pourrait s'expliquer par notre observation que la sécrétion d'APOB48 plasmatique (marqueur du nombre de CM) tend à être augmentée en absence de CD36.

Nos approches histologiques n'ont pas révélé de différences de morphologie intestinale ni de pertes fécales en lipides entre les deux génotypes. L'ensemble de ces résultats suggère que le CD36 des IEC contrôle l'adaptation des capacités d'absorption à un régime, en modulant l'expression de protéines clés dans les entérocytes, ce qui permet la sécrétion de plus gros CM.

Nous avons également mis en évidence qu'en absence de CD36, ce défaut d'adaptation s'accompagne d'une augmentation de l'effet endotoxémiant de l'absorption des lipides Figure 49, associée à une dérégulation des gènes de réponse au LPS au niveau du jéjunum. Par ailleurs, l'augmentation de lipides dans le régime tend à augmenter l'expression des gènes des jonctions serrées au niveau du jéjunum 4h après le gavage chez les animaux contrôles, mais pas chez les ENT-KO. Si ces résultats sont confirmés, ceci pourrait montrer que l'augmentation de la quantité de lipides dans le régime induit une adaptation de la barrière intestinale, qui dépend du CD36. Ceci confirmerait alors que le CD36 des IEC est impliqué dans les modifications de la barrière intestinale par la consommation de lipides. De plus, ces résultats confortent l'idée d'un passage des LPS par voie paracellulaire plutôt que transcellulaire chez les ENT-KO (Akiba et al. 2020).

Enfin, nous avons montré que dès 3 semaines, ce régime HL favorise la prise de masse grasse chez les femelles ENT-KO Figure 45 . Ceci pourrait s'expliquer par l'augmentation de LPS circulant en période post-prandiale (Cani, Amar, et al. 2007) ou encore par une modification de l'efficacité de la LPL selon la taille et la composition des CM (Jong et al. 1999; Martins et al. 1996).

En conclusion, ces résultats montrent que le CD36 des IEC contrôle les aspects qualitatifs de l'adaptation intestinale à la teneur en lipides du régime et l'endotoxémie associée à l'absorption de lipides, ce qui affecte la susceptibilité à la prise de masse grasse dans le cas d'une augmentation chronique de la consommation de lipides. Compte tenu des résultats présentés dans les deux parties, ces rôles du CD36 ne semblent pas dépendre du sexe des animaux.

DISCUSSION GENERALE

Nous avons démontré ici grâce au modèle ENT-KO que le CD36 des IEC a un rôle fondamental dans plusieurs fonctions intestinales et dans la protection contre l'obésité associée à la surconsommation de lipides. Le premier résultat est la mise en évidence du rôle majeur du CD36 des IEC dans l'optimisation de la synthèse de CM, à court et long terme. Nous avons également établi que le CD36 des IEC limite l'endotoxémie induite par les lipides. Enfin, nous avons montré que le CD36 des IEC régule l'évolution de la composition microbienne induite par les lipides alimentaires. Bien que localisées dans l'intestin, nous verrons que les fonctions du CD36 des IEC peuvent influencer d'autres fonctions physiologiques majeures. Dans cette section, plusieurs pistes d'interprétation et de nouvelles perspectives de réflexion sont proposées, afin d'expliquer comment le CD36 des IEC peut moduler l'ensemble de ces paramètres. Afin de faciliter la lecture, un schéma de synthèse de l'ensemble des résultats est présenté Figure 50 p.219.

A. L'OPTIMISATION DE LA SYNTHESE DES CM PAR LE CD36

a. Par l'activation de la MTP

Nous avons montré que l'optimisation de la sécrétion de CM par une augmentation de leur taille est contrôlée par le CD36 des IEC Figure 39 et Figure 46, ce qui est cohérent avec les observations sur le modèle CD36-/- (Drover et al. 2005). Le CD36 des IEC est donc indispensable à cette forme d'adaptation intestinale à une surcharge en lipides ponctuelle et chronique (Figure 50). L'observation d'une rétention de TG dans la muqueuse jéjunale chez les ENT-KO nourris en HL Figure 43 confirme ce défaut d'absorption à court terme – le jéjunum étant la zone principale d'absorption des lipides. Ceci pourrait s'expliquer par nos observations d'une dérégulation des protéines clés de l'absorption chez les ENT-KO, et notamment de la MTP Figure 40. La MTP permettant la lipidation de l'APOB48, elle est l'enzyme clé de la synthèse des CM (Biterova et al. 2019; Magnolo et al. 2012; Wetterau et al. 1992). Nos résultats démontrent que c'est bien le CD36 des IEC qui est responsable de cette activation.

Plusieurs mécanismes de régulation de la MTP ont été proposés, dont un qui implique les kinases ERK : une phosphorylation des ERK entrainerait une réduction de l'expression de la MTP (Hussain 2014; Hussain, Nijstad, and Franceschini 2011).

Notre équipe a montré *in vivo* et *ex vivo* qu'au niveau intestinal, l'activation du CD36 par les AGLC déclenche la phosphorylation rapide des ERK1/2. Cette phosphorylation est transitoire puisque l'augmentation des pERK n'est plus observable 20 min après la mise en contact des AG et de l'intestin. Or, l'augmentation de la MTP intervient justement dès 20min après le contact des AG (Tran et al. 2011). La diminution de la phosphorylation pourrait donc être l'élément déclencheur de l'augmentation de la quantité de MTP, via une levée d'inhibition. Par ailleurs, cette même étude montre que le CD36 est poly-ubiquitiné et dégradé dès 1h après sa liaison avec les AGLC. Cette poly-ubiquitination a déjà été impliquée dans des mécanismes de signalisation (Fang et al. 2019) et pourrait aussi être impliquée dans l'activation de protéines nécessaires à la formation des CM. Il serait très intéressant de reproduire ces expériences *ex vivo* sur notre nouveau modèle ENT-KO afin de mieux caractériser les mécanismes moléculaires.

Enfin, les mécanismes d'adaptation à court-terme et à long-terme semblent différents. Chez les contrôles et à court terme, la surcharge de lipides induit l'expression des ARNm *dgat2* et *fabp1,* mais pas de *dgat1* ni *fabp2* Figure 40 (voir aussi Figure 28 : Schéma des principales étapes de l'absorption des lipides par les entérocytes). La protéine DGAT2 indique que les TG sont re-estérifiés plutôt du côté cytosolique et seront donc destinés à un stockage sous forme de gouttelettes lipidiques (CLD) ; tandis que la FABP1 indique plutôt un transport des PCTV vers le golgi.

En revanche, chez les contrôles et à long terme, la surcharge de lipides pendant 3 semaines entraine la surexpression de *fabp2* et *dgat1* et une diminution de l'expression de *dgat2* (données préliminaires non présentées). FABP2 témoigne plutôt d'un transport accru vers le réticulum et DGAT1 indique que les TG sont re-estérifiés dans la lumière du réticulum et seront donc destinés à une incorporation dans les CM. Ceci est cohérent avec l'idée d'une adaptation intestinale au régime HL caractérisée par une augmentation de l'efficacité de synthèse des CM. De façon très intéressante, cette régulation à long terme est complétement abolie chez les ENT-KO. Pour conforter ces données, et préciser le rôle du CD36 dans les mécanismes moléculaires de l'adaptation intestinale, il sera nécessaire d'évaluer les niveaux d'expression de ces protéines au cours de l'absorption, avant et après un régime chronique. De même, il serait intéressant d'évaluer le rôle du CD36 dans l'adaptation intestinale à d'autres régimes hyper-lipidiques.

b. Sans modifier l'absorption nette totale des lipides alimentaires

Malgré les défauts de sécrétion de CM observés, nous démontrons ici que le CD36 des IEC n'est pas nécessaire à l'absorption nette des lipides alimentaires, puisqu'aucune perte fécale en lipides n'a été observée, même en régime HL. Pour concilier ce défaut qualitatif et cette performance quantitative, une des explications possibles est le recrutement d'une plus grande surface d'absorption. En effet il a été démontré qu'une courte période de régime hyperlipidique déclenche une augmentation de la masse de l'intestin et de la prolifération cellulaire (Balint, Fried, and Imai 1980; Petit et al. 2007). Ceci serait caractéristique d'une augmentation des capacités d'absorption totales, non spécifiques aux lipides (Le Gall et al. 2019). Nous n'avons jamais observé de modification de la longueur de l'intestin ni de la taille des villosités. Mais nos résultats préliminaires montrent qu'en régime STD, la surcharge ponctuelle de lipides augmente l'expression de gènes clés de l'absorption (comme *fabp1*) au niveau de l'iléon, qui est déclenchée par la présence d'AG. Ces gènes sont d'ordinaire peu exprimés au niveau de l'iléon (Poirier et al. 1997).

Si ce recrutement iléal est confirmé chez les animaux en régime HL, il pourrait compenser le défaut de sécrétion qualitatif et la rétention de TG observée dans la muqueuse jéjunale. Le recrutement iléal pourrait ainsi expliquer que la quantité globale de lipides absorbée et sécrétée par l'intestin apparaisse identique chez les ENT-KO et les contrôles.

Par ailleurs, ce recrutement iléal pourrait aussi expliquer le ralentissement de la vidange gastrique observé chez les mâles ENT-KO en régime HL et STD, grâce à l'activation du frein iléal. Ceci est cohérent avec notre observation que les ENT-KO ont tendance à sécréter davantage de GLP-1, qui est sécrété majoritairement par la partie distale de l'intestin (Panaro et al. 2020; Song et al. 2019). De plus, le retard de vidange gastrique en réponse à l'activation du frein iléal permettrait également de limiter la saturation du système d'absorption au niveau jéjunal et ainsi de garantir une capacité d'absorption nette totale identique à celle des animaux contrôles. Les iléons ayant été prélevés sur les animaux utilisés dans ces travaux, des expériences sont réalisables dans un futur très proche, ce qui pourra confirmer ou infirmer ces hypothèses.

En outre, nous avons observé que le régime HL induit une accélération de la vidange gastrique chez les femelles contrôles par rapport au régime NL, qui est abolie chez les ENT-KO. Le CD36 des IEC est donc nécessaire à cette adaptation, décrite dans la littérature comme une adaptation observable dès 2 semaines de régime (Cunningham et al. 1991). Certains auteurs proposent que cette adaptation soit également médiée par le frein iléal (notamment CCK ou PYY), et/ou par un control vagal de la force contractile du pylore (Boyd et al. 2002). Contrairement à ce qui a été montré sur les CD36-/- (Sundaresan et al. 2013), nous n'avons pas observé de différences de CCK circulante, mais il a déjà été décrit que les hormones intestinales peuvent médier des signaux en activant localement des cellules nerveuses intestinales (Bellono et al. 2017; Dockray 2014).

On peut donc faire l'hypothèse que le CD36 des IEC, en modulant la synthèse de certaines hormones et molécules signal intestinales et en modulant l'activation des nerfs afférents puisse contrôler l'adaptation du temps de vidange gastrique après une surconsommation chronique de lipides. Des mesures de la sécrétion des différentes hormones, au niveau local et circulant, seront nécessaires pour étudier cette hypothèse. Aussi, pour s'affranchir des régulations associées à la fonction de l'estomac, il serait aussi judicieux d'envisager des infusions directement au niveau duodénal.

B. LES CONSEQUENCES PHYSIOLOGIQUES DU DEFAUT D'ABSORPTION

a. Sur la perméabilité intestinale

La sécrétion des CM au pôle basolatéral des entérocytes entraine leur accumulation dans l'espace interstitiel de l'épithélium avant leur sécrétion dans la lymphe. Il a été proposé que cette accumulation transitoire crée une distension et augmente la perméabilité intestinale de façon mécanique (Ji et al. 2011). Cette perméabilité passagère serait un phénomène physiologique normal, qui déclenche une réparation de l'épithélium dès 50min (Kvietys et al. 1991). Le défaut de sécrétion des ENT-KO caractérisé par des CM plus nombreux pourrait donc augmenter cette perméabilité transitoire.

Par ailleurs, il a également été montré qu'une rupture de la membrane basale est nécessaire au passage des CM jusqu'aux canaux lymphatiques (Zhang et al. 2018; Zhou et al. 2020). Il est donc possible que le défaut d'adaptation de la taille des CM des ENT-KO favorise leur passage au travers de la lame basale et donc la vitesse de sécrétion des CM, ce qui pourrait aussi expliquer pourquoi nous observons que la vitesse de sécrétion des CM est augmentée chez les ENT-KO en régime STD.

b. Sur la prise alimentaire

L'établissement d'un défaut de sécrétion de CM par un traitement avec un inhibiteur de la MTP déclenche une diminution de la prise alimentaire et de la préférence spécifiquement pour les lipides (Mera et al. 2014). Les mécanismes impliqués n'ayant pas été investigués dans l'étude, les auteurs proposent que ceci soit la conséquence de signaux activés par les AG accumulés dans la lumière intestinale. Effectivement, la détection des nutriments au niveau de duodénum, du jéjunum ou de l'iléon active de nombreux signaux hormonaux et nerveux qui modulent directement la prise alimentaire (Artmann et al. 2008; Bellono et al. 2017; Williams et al. 2016) (voir aussi Tableau 7 : Molécules signal sécrétées par l'intestin et leurs fonctions, p72).

Chez les ENT-KO, le niveau de GLP-1 et de SCT tend à être augmenté 30 min après le gavage. Ceci avait déjà été observé chez l'homme et chez la souris déficients en CD36 (Poreba et al. 2012; Shibao et al. 2018; Sundaresan et al. 2013). Et une diminution de la prise alimentaire avait déjà été observée chez les CD36-/- (Hajri et al. 2007). Il a été montré récemment que l'utilisation d'un analogue au GLP-1 chez l'homme (Kadouh et al. 2020), et l'augmentation de GLP-1 après une chirurgie bariatrique (RYGB) chez le rat (Dischinger et al. 2019) diminuent la préférence alimentaire pour les lipides. Bien qu'elle n'ait été mesurée que 30min après le gavage, l'augmentation de GLP-1 pourrait donc expliquer la diminution de la prise alimentaire et de la préférence pour les lipides observée chez les ENT-KO.

Les mécanismes du contrôle du GLP-1 par le CD36 sont encore flous. Une augmentation de la sécrétion de GLP-1 a été observée chez les animaux MTP-/- ayant un défaut majeur de sécrétion de CM (Xie et al. 2019). Les auteurs proposent que cette augmentation soit médiée par l'augmentation de GPR120, récepteur aux AGLC, au niveau distal. Ainsi, la diminution de la prise alimentaire observée chez les ENT-KO pourrait être une conséquence directe du défaut d'absorption au niveau jéjunal et du recrutement iléal qui en découle.

Même si nous n'avons pas observé d'augmentation d'expression de GPR120 dans le jéjunum des ENT-KO, il serait très intéressant d'évaluer l'expression de ce récepteur au niveau iléal. De plus, comme aucune différence de prise alimentaire n'a été observée chez les femelles, il serait particulièrement informatif d'évaluer l'effet du sexe sur la sécrétion de GLP-1 30 min après le gavage chez les femelles.

Enfin, des associations entre endotoxémie et niveaux plasmatiques de GLP-1 ont été faites et il a été démontré *in vitro* que les LPS déclenchent la sécrétion de GLP-1 (Cani, Neyrinck, et al. 2007; Lebrun et al. 2017). Il est donc possible que l'endotoxémie observée chez les ENT-KO explique l'augmentation de GLP-1 et la diminution de prise alimentaire. Un bon moyen d'élucider ce point serait de mesurer la sécrétion de GLP-1 en réponse à un gavage de LPS exogène chez ces animaux.

c. Sur le métabolisme du tissu adipeux

Comme développé dans l'introduction, le nombre, la taille et la composition des CM modulent directement l'activité de la LPL et donc leur métabolisme post-prandial (Jong et al. 1999; Martins et al. 1996; Xiang et al. 1999). Le tissu adipeux étant le tissu cible principal des CM sécrétés par l'intestin en cas de surcharge, la taille ou la composition des CM sécrétés pourraient donc expliquer directement les modifications d'expression observées dans le tissu adipeux des ENT-KO. En effet, dans le tissu adipeux des ENT-KO nourris en régime STD, nous avons observé un défaut d'induction de *ppar-a* en période post-prandiale Figure 41, ce qui suggère un défaut d'oxydation des lipides. Bien que ces dérégulations n'aient pas encore été confirmées en HL, elles pourraient expliquer la plus forte susceptibilité des ENT-KO à l'obésité en régime HL Figure 37 et Figure 45. Des observations histologiques permettraient également de mesurer le recrutement des macrophages ou encore la taille des adipocytes. Ceci permettrait d'évaluer si le stockage des lipides est davantage associé à de l'hyperplasie, ou à de l'hypertrophie, significativement corrélée avec l'inflammation chronique observée chez les obèses (voir aussi Figure 6).

L'induction de *ppar-a* est aussi un marqueur du brunissement du tissu adipeux (Christodoulides and Vidal-Puig 2010). Et il a été démontré que la thermogenèse post-prandiale est associée à un brunissement du tissu adipeux, probablement médié par des hormones intestinales ou par des signaux nerveux (Saito et al. 2020). On peut donc aussi imaginer que le CD36 des IEC, en modulant la fonction endocrine, puisse moduler la thermogenèse post-prandiale et le brunissement du tissu adipeux, notamment en période post-prandiale.

d. Sur la dépense énergétique

Chez les ENT-KO en régime STD, nous avons observé une diminution de la dépense énergétique qui pourrait s'expliquer par une diminution de l'activité, sans variation du RER Figure 37. Et en régime HL, aucune différence de dépense énergétique n'a été mesurée. Nous en avons conclu que contrairement à ce qui a été décrit chez les CD36-/- (Koonen et al. 2010), l'accumulation de masse grasse chez les ENT-KO n'est pas associée à une modification de la dépense énergétique.

Nous pouvons donc conclure que ces observations chez les CD36-/- résultent de la déficience en CD36 dans un autre organe. De nombreuses études sur des modèles de déficience spécifique au niveau du muscle montrent un rôle clé du CD36 dans les cellules musculaires, où il favorise l'oxydation des lipides (Coburn et al. 2000; Ibrahimi et al. 1999). Il a également été montré que la réponse à l'insuline dans le muscle dépend d'une interaction entre le CD36 et le récepteur à l'insuline. Bien que les mécanismes d'action du CD36 dans le métabolisme musculaire ne soient pas encore établis, il semblerait que la phosphorylation du récepteur à l'insuline par les kinases FYN et l'ubiquitination du CD36 soient directement impliqués (Samovski et al. 2018; Smith et al. 2008; Sun et al. 2017).

Toutefois, nous avons observé une augmentation de l'insulinémie et de la glycémie à jeun chez les ENT-KO mâles Tableau 15 et une modification de la diminution de la glycémie à jeun chez les femelles. Ceci pourrait s'expliquer par une modulation de la

sécrétion intestinale de GLP-1 chez les ENT-KO, qui augmente la sécrétion d'insuline, ou encore par une modification du métabolisme du tissu adipeux et de la sécrétion d'adipokines comme la leptine, qui modulent la dépense énergétique. Ainsi, en optimisant l'absorption des lipides et en modulant la fonction endocrine, le CD36 des IEC pourrait moduler la dépense énergétique post-prandiale. Il serait donc intéressant de mesurer la dépense énergétique spécifiquement en période post-prandiale, afin de préciser ce point.

C. LE CONTROLE DE L'ENDOTOXEMIE PAR LE CD36

a. Quel mode d'entrée pour les LPS ?

En contexte d'absorption des lipides

Nous avons montré que les ENT-KO sont plus susceptibles à l'endotoxémie induite par une surconsommation ponctuelle et chronique de lipides Figure 41 et Figure 49. L'élévation de LPS plasmatique observée chez les ENT-KO en contexte d'absorption était à chaque fois associée à une diminution des ARNm codant pour les récepteurs TLR4 et CD14 mais aussi à une modulation des protéines clés de l'intégrité des jonctions serrées. De nombreuses données indiquent que ces récepteurs seraient nécessaires pour l'internalisation des LPS par macropinocytose (Figure 32 p.128). De plus, la voie ERK1/2 (activée par le CD36) est directement impliquée dans l'expression des protéines des jonctions serrées (Aggarwal et al. 2011; Zhai et al. 2018). Et comme discuté précédemment, le défaut de sécrétion pourrait aussi moduler la perméabilité intestinale. Il est donc probable que l'endotoxémie observée chez les ENT-KO soit la conséquence d'une augmentation d'un transport paracellulaire de LPS.

Par ailleurs, l'IAP est induite par les lipides chez les animaux contrôles, mais pas chez les ENT-KO. L'IAP est une enzyme sécrétée dans la lumière intestinale qui déphosphoryle les LPS et atténue leur toxicité (Bilski et al. 2017; Vaishnava and Hooper 2007). Il est donc possible qu'en conditions physiologiques d'absorption, l'activation du CD36 par les AG favorise aussi la détoxification des LPS et limite leur entrée. De façon très intéressante, il a été mis en évidence par immuno-coprécipitation que le CD36 et l'IAP coopèrent au niveau du jéjunum, notamment après un régime enrichi en lipides (Lynes et al. 2011). De plus, il a été observé au laboratoire qu'après un régime HL, l'expression post-prandiale de l'ARNm codant pour l'IAP est réduite chez les CD36-/- par rapport aux animaux contrôles. L'ensemble de ces résultats suggère donc que le CD36, en contrôlant le recrutement des récepteurs au LPS et de l'IAP ainsi que des protéines des jonctions serrées protège de la perméabilité au LPS et favorise sa détoxification au cours de l'absorption des lipides. Une fois dans le milieu intérieur, les LPS pourraient être transportés par les CM ou directement par voie sanguine (Akiba et al. 2020).

Enfin, il est possible que l'augmentation de l'endotoxémie métabolique chez les ENT-KO soit la conséquence d'une augmentation de la quantité de LPS dans la lumière au cours de l'absorption des lipides. Ceci pourrait s'expliquer par la modification de la composition bactérienne que nous avons observée au cours de l'absorption Figure 42, ce qui est discuté plus loin.

En dehors du contexte d'absorption des lipides

Chez les ENT-KO, nous avons également observé une augmentation de l'absorption de LPS en dehors de la présence d'AG dans la lumière (Figure 41 E). Ceci suggère une perméabilité intestinale en dehors du contexte d'activation du CD36 par les AG. Or, en accord avec les résultats publiés sur ce modèle (Cifarelli et al. 2016), les expériences préliminaires à l'aide de Dextran-4kDa ne montrent pas de perméabilité accrue chez les ENT-KO à jeun ni au cours de l'absorption des lipides.

Ceci suggère donc que les ENT-KO présentent une perméabilité spécifique au LPS, indépendamment de l'absorption des lipides. Un des mécanismes probables est la détection de LPS par le CD36. En effet, il a été montré dans des macrophages, des cellules endothéliales et des cellules du rein, que le CD36 peut lier des composés bactériens et notamment les LPS, et agir comme un détecteur nécessaire à la réponse inflammatoire mais aussi à l'internalisation de bactéries (Baranova et al. 2016; Cai et al. 2012; Cao et al. 2016; Hoebe et al. 2005; Plóciennikowska et al. 2015; Prasad et al. 2019; Triantafilou et al. 2007).

Enfin, puisque l'IAP est également exprimée à jeun et qu'elle coopère avec le CD36 (Lynes et al. 2011), il est aussi possible qu'elle participe à la détoxification des LPS en dehors du contexte d'absorption des lipides. De plus, l'expression jéjunale de l'IAP à jeun après un régime (Lynes et al. 2011). Même si nous n'avons pas observé de différence d'expression de l'ARNm codant pour l'IAP chez les ENT-KO à jeun en régime STD, il serait intéressant d'évaluer l'expression de cette protéine à jeun chez les animaux en régime HL. L'ensemble de ces données soutient l'idée que le CD36 pourrait aussi moduler directement la détection et l'entrée de LPS par des mécanismes indépendants de l'absorption des lipides.

b. Conséquences de l'endotoxémie métabolique

Bien que les mécanismes restent à déterminer, la démonstration que le CD36 des IEC contrôle la sensibilité à l'endotoxémie induite par la surconsommation de lipides à court terme et à long terme est un résultat majeur de ce travail. L'augmentation de LPS répétée après une surconsommation de lipides pourrait expliquer la prise de masse grasse accrue observée en régime HL chez les mâles, et chez les femelles dès 3 semaines. En effet, nous avons observé une augmentation de l'induction par les lipides de *tlr4* et *cd14* chez les mâles en régime STD.

Il a été démontré que chez l'homme et la souris que les LPS d'origine bactérienne, et notamment des bactéries de la famille des *Desulfovibrionaceae* augmentent la prolifération des adipocytes mais aussi l'accumulation des macrophages au niveau du tissu adipeux (Caesar et al. 2015; Clemente-Postigo et al. 2019; Hersoug et al. 2018; Luche et al. 2013). L'effet endotoxémiant du régime HL chez les ENT-KO pourrait donc expliquer leur tendance à l'obésité.

Il est donc nécessaire d'étudier davantage le métabolisme du tissu adipeux des ENT-KO, en période post-prandiale, après un régime normal (NL ou STD), et HL. Le suivi de l'éventuelle translocation de LPS vers le tissu adipeux après un gavage de LPS marqué serait une bonne méthode pour répondre à cette question (Duheron et al. 2014), et serait possible en poursuivant la collaboration avec les Dr. T. Gautier et J. Grober (Equipe Lipness, UMR1231, Dijon). En complément, l'analyse de coupes histologiques de tissu adipeux d'animaux nourris en HL permettrait de mettre en évidence une inflammation localisée, avec une IHC visant des marqueurs de recrutement des macrophages par exemple.

Enfin, l'endotoxémie a également été associée de nombreuses fois à une diminution de la prise alimentaire (Becskei et al. 2008; Bernard et al. 2019; Ghoshal et al. 2009; Vors et al. 2015). Bien que les mécanismes soient mal compris, il a été montré chez la souris qu'une injection de LPS faible (100µg/kg) active directement des zones cérébrales impliquées dans la régulation de la prise alimentaire (Liu et al. 2016). Néanmoins, le métabolisme du tissu adipeux pouvant être modifié par les LPS, il serait intéressant de doser les adipokines circulantes en post-prandial afin d'élucider le rôle de chaque phénomène dans la régulation de la prise alimentaire chez les souris ENT-KO.

D. LA REGULATION DE LA COMPOSITION MICROBIENNE PAR LE CD36

L'absorption intestinale des lipides et l'endotoxémie sont toutes deux associées à des modifications du microbiote de l'intestin grêle (Martinez-Guryn et al. 2018). Dans cette étude, nous avons démontré qu'une seule surcharge en lipides au cours d'un régime STD modifie la diversité microbienne, et que cette modification est différente chez les souris ENT-KO et les contrôles Figure 42. Le fait que la famille des *Desulfovibrionaceae* soit augmentée chez les souris ENT-KO et diminuée chez les contrôles est particulièrement intéressant puisque l'augmentation de cette famille est associée à la fois à l'augmentation des lipides dans le régime, à l'obésité ainsi qu'à des plus hauts niveaux de LPS circulants (Igarashi et al. 2020; Jian et al. 2020). Il serait donc très intéressant de comparer ces résultats avec la modification du microbiote au cours d'un régime HL chez ces animaux.

a. De nombreuses causes probables

La modification de la teneur en lipides dans la lumière

Plusieurs explications sont possibles à ce phénomène. D'abord, le défaut d'absorption des lipides et donc l'accumulation transitoire d'AG et de MG dans la lumière pourrait moduler directement la composition microbienne jéjunale. De plus, le microbiote intestinal produit des métabolites à partir des AG et des acides biliaires présents dans la lumière intestinale, qui peuvent moduler directement les réponses inflammatoires intestinales et la perméabilité (Agus, Clément, and Sokol 2020). De façon très intéressante, il a été récemment démontré que la production d'acide taurocholique à partir des acides biliaires favorise le développement de l'espèce *Bilophila wadsworthia*, de la famille des *Desulfovibrionaceae,* et augmente la perméabilité et l'inflammation intestinale (Agus et al. 2020; Jian et al. 2020; Natividad et al. 2018). Il est donc possible que la variation de la composition microbienne au niveau jéjunal chez les souris ENT-KO au cours de l'absorption soit une autre conséquence du défaut transitoire d'absorption.

La détection et la détoxification des bactéries

Une autre possibilité est que le CD36 soit directement impliqué dans la détection de composés bactériens et dans la sécrétion de peptides antimicrobiens qui en découle. Comme discuté plus haut, il a déjà été largement démontré que le CD36 peut lier directement des composés bactériens (Baranova et al. 2016; Hoebe et al. 2005; Triantafilou et al. 2007). Ainsi, bien que non exprimé dans les cellules de Paneth, le CD36 pourrait médier la sécrétion de peptides antimicrobiens qui peuvent être sécrétés par les entérocytes notamment en réponse à une stimulation des TLR (Hooper 2015; de Wit et al. 2008). Ceci pourrait expliquer la modification de la composition microbienne observée chez les souris ENT-KO en réponse aux AGLC.

Par ailleurs, nous avons observé que l'induction de l'IAP par les lipides est abolie chez les souris ENT-KO. Cette enzyme assure la détoxification des LPS mais elle limite aussi la translocation des bactéries dans la muqueuse et peut contrôler la composition microbienne (Bilski et al. 2017; Vaishnava and Hooper 2007). Et une coopération entre le CD36 intestinal et l'IAP a déjà été observée (Lynes et al. 2011). Il est donc très probable que le défaut d'induction de l'IAP observé chez les souris ENT-KO explique au moins en partie la composition microbienne par les lipides.

De plus, il a été montré dans d'autres organes que le CD36 est aussi nécessaire à l'internalisation de bactéries et aux réponses inflammatoires qui en résultent (Cao et al. 2016; Stewart et al. 2010). Et il a été mis en évidence que plusieurs espèces de *Desulfovibrionaceae* peuvent être internalisées dans les IEC (Gebhart et al. 1993; McOrist et al. 1995). Comme développé dans l'introduction de la thèse, les meilleures candidates parmi les IEC pour l'internalisation des pathogènes sont les cellules *microfold* (voir p.69). Aucune donnée à ce jour ne permet d'exclure que le CD36 soit exprimé dans ces cellules. Ainsi, nous pouvons aussi faire l'hypothèse qu'en conditions physiologiques, le CD36 des cellules M participe à l'échantillonnage de ces bactéries nécessaire aux réponses inflammatoires dans les cellules immunitaires à proximité.

La méthode de prélèvement de la muqueuse utilisée ici ne permet pas de différencier les bactéries présentes dans la lumière, dans le mucus ou dans les cellules épithéliales. Il serait donc intéressant, par une approche en microscopie électronique par exemple, d'étudier la pénétration des *Desulfovibrionaceae* dans le mucus et leur proximité avec les différentes IEC.

Rappelons ici que, les souris ENT-KO ne présentant pas de différence de perméabilité intestinale au Dextran-4kDa, il est peu probable qu'elles présentent une perméabilité globale aux bactéries. Néanmoins, il serait intéressant d'étudier la perméabilité spécifiquement au niveau du jéjunum, où nous avons évalué la population microbienne et où sont sécrétés les CM (voir p.207), par l'utilisation de chambres de Ussing par exemple.

b. Et autant de conséquences

Comme toutes les bactéries sulfato-réductrices, le métabolisme des *Desulfovibrionaceae* aboutit à la production de sulfure d'hydrogène (H_2S), bien connu des plages bretonnes. Dans l'intestin, il a été montré que l'H_2S a un potentiel pro-inflammatoire, favorise la perméabilité intestinale et inhibe l'oxydation du butyrate par les cellules du côlon (Loubinoux 2001). La dysbiose observée chez les souris ENT-KO pourrait donc aussi expliquer la perméabilité accrue au LPS au cours de l'absorption. Aussi, le H_2S entre dans les cellules sans transporteur spécifique et y module le cycle cellulaire (Deplancke and Gaskins 2003; Wright, Rosendale, and Roberton 2000). Cette dysbiose au cours de l'absorption pourrait donc avoir des conséquences sur le métabolisme des cellules intestinales. Par ailleurs, il n'est pas exclu que d'autres métabolites produits par ces bactéries puissent avoir un impact sur le métabolisme global des souris ENT-KO.

Aussi, les *Desulfovibrionaceae* sont des bactéries Gram- du phylum des *Proteobacteria*, vectrices de LPS pro-inflammatoire (Lin et al. 2020). La dysbiose observée chez le modèle ENT-KO participe aussi probablement à l'endotoxémie observée au cours de l'absorption. Il serait donc particulièrement intéressant d'étudier la composition du microbiote intestinal chez les animaux après un régime HL, afin d'élucider la part du microbiote dans l'endotoxémie observée chez les souris ENT-KO.

De façon très intéressante, l'augmentation de la famille des *Desulfovibrionaceae* dans le microbiote intestinal a été très récemment associée à une plus forte susceptibilité à l'obésité induite par le régime, chez l'homme comme chez l'animal (Igarashi et al. 2020; Jian et al. 2020). Au contraire, la diminution de cette famille est associée à des effets anti-obésité et anti LPS chez la souris (Liu et al. 2019; Tsuji et al. 2020; J. Wu et al. 2020). Si l'augmentation de cette famille était observée chez les animaux en HL, elle pourrait au moins en partie expliquer l'endotoxémie et l'obésité observée chez le modèle ENT-KO. Ainsi, le CD36 des IEC pourrait protéger de l'obésité et de l'endotoxémie associées à la surconsommation de lipides en contrôlant l'écologie microbienne.

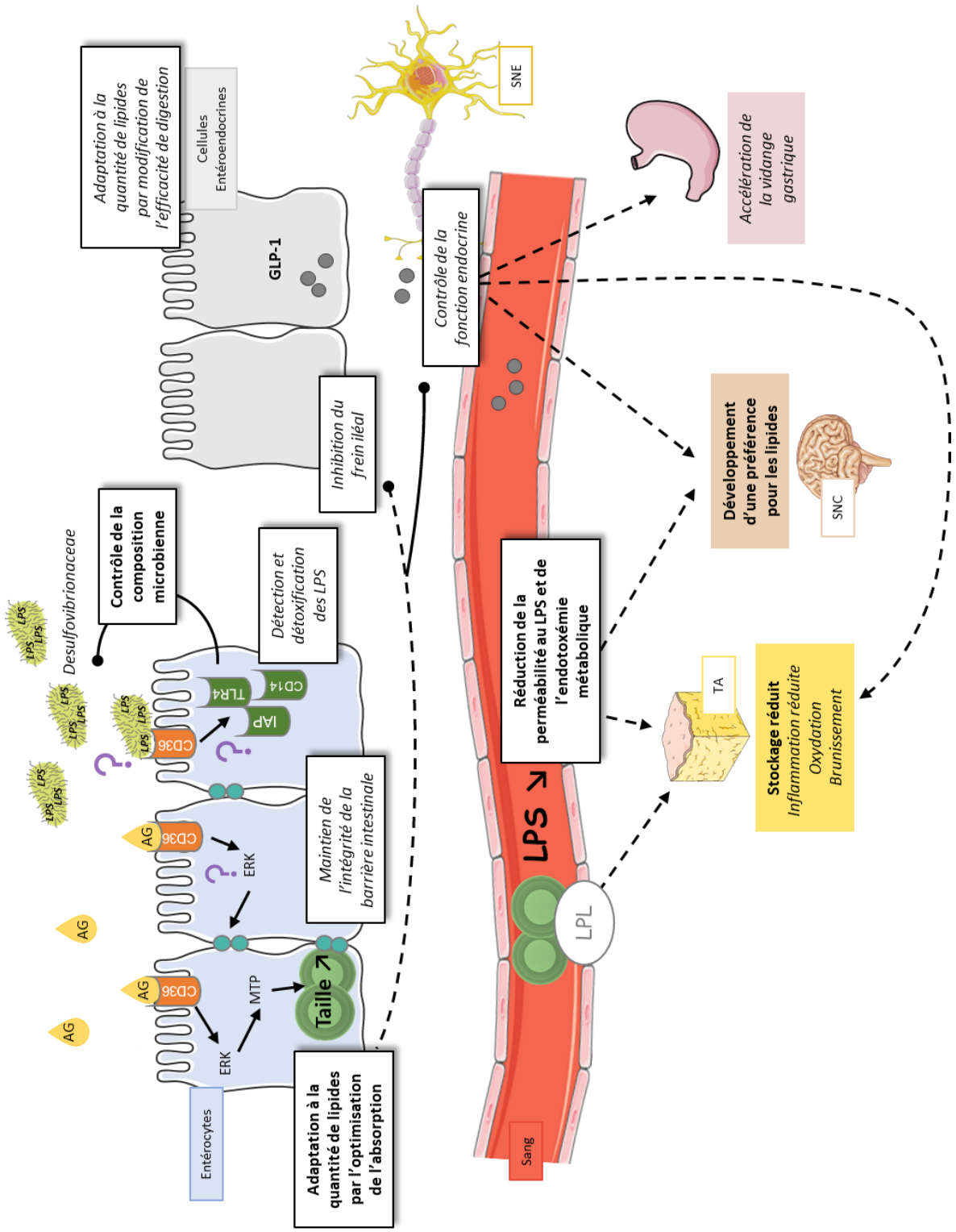


Figure 50 : Le CD36 des IEC, un senseur des lipides alimentaires – Schéma des principaux résultats de cette thèse ainsi que des mécanismes probables par lesquels le CD36 assure sa diversité de fonctions.
Les actions intestinales du CD36 sont en encadrés blancs, les actions indirectes sur les autres tissus sont en encadrés colorés. Les flèches à trait plein représentent les actions démontrées, les flèches à pointillés représentent les actions probables. Les inhibitions sont en flèches à bout rond, les activations sont en flèches à bout pointu.

CONCLUSION

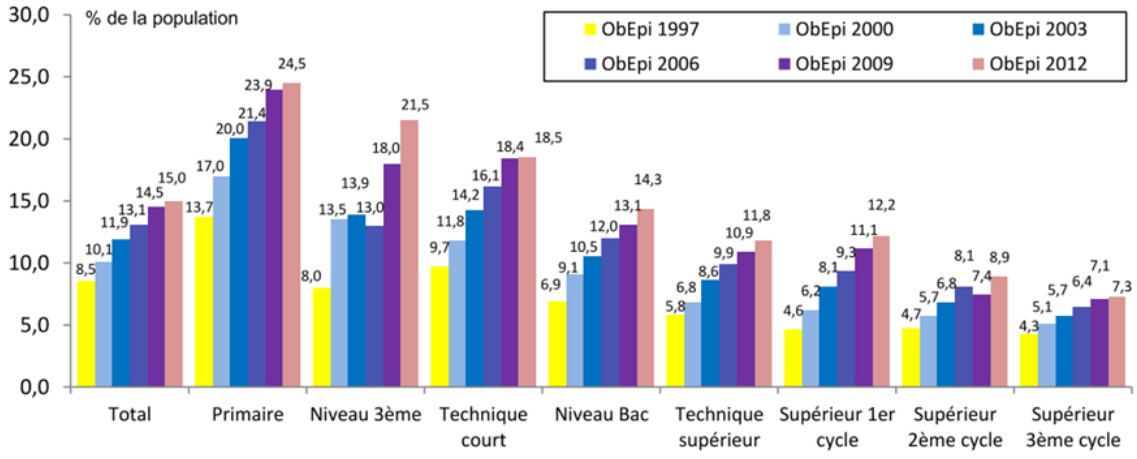
En conclusion, l'ensemble de ces travaux montre que le CD36 de la muqueuse intestinale est un détecteur des AGLC qui a un rôle protecteur fondamental dans l'installation de l'obésité et de l'endotoxémie associées à la surconsommation de lipides.

Nous avons démontré ici que le CD36 des IEC est impliqué dans toutes les grandes fonctions de l'intestin : l'absorption, la fonction endocrine, la barrière intestinale, la composition microbienne, mais aussi dans les capacités d'adaptation de l'intestin. De plus, ces travaux montrent que la détection des lipides par le CD36 au niveau intestinal est impliquée dans presque tous les paramètres associés à l'obésité développés et détaillés dans le Chapitre 1 : l'expansion et l'inflammation du tissu adipeux, l'altération des fonctions intestinales, la perméabilité intestinale, la dysbiose microbienne, l'endotoxémie, et le contrôle de la prise alimentaire. Cette thèse est donc une illustration du rôle primordial de l'intestin dans l'apparition de l'obésité et des complications métaboliques associées.

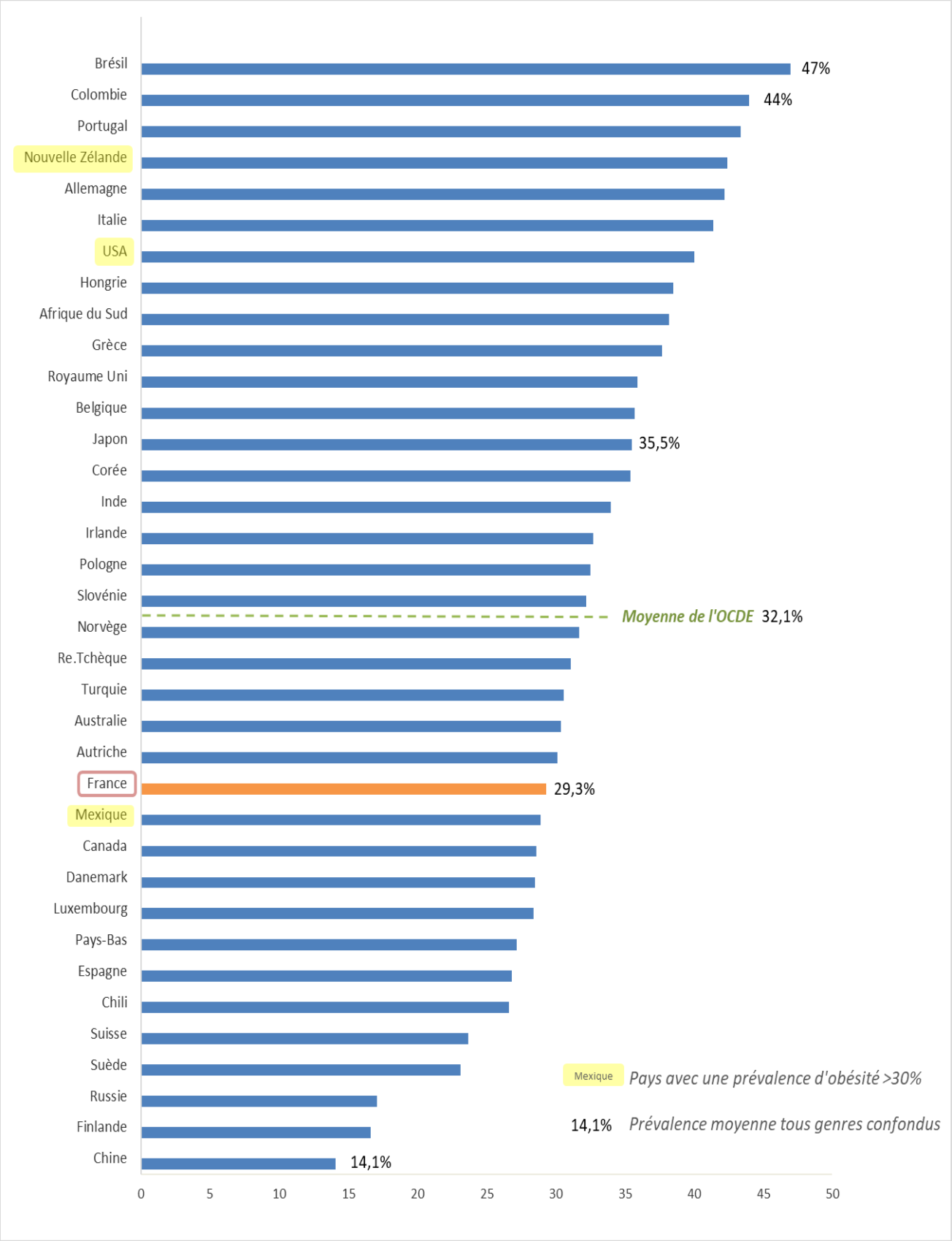
Cette thèse illustre également l'importance fondamentale des apports nutritionnels en acides gras à longue chaine. Nos travaux montrent en effet que ces acides gras ont un impact métabolique considérable dans l'étiologie de l'obésité, dans l'endotoxémie et dans la composition du microbiote intestinal, médié par le CD36. Ce travail permet donc également de mieux comprendre la diversité de fonctions métaboliques des différents acides gras.

Enfin, le CD36 intestinal étant un récepteur *scavenger* en contact direct avec le contenu luminal, il pourrait constituer une cible thérapeutique pertinente pour cibler tous les paramètres métaboliques dérégulés dans l'obésité. Cette thèse ouvre donc de nombreuses perspectives de recherche en santé et en nutrition humaine, afin de mieux comprendre, mieux soigner et mieux prévenir l'épidémie d'obésité actuelle.

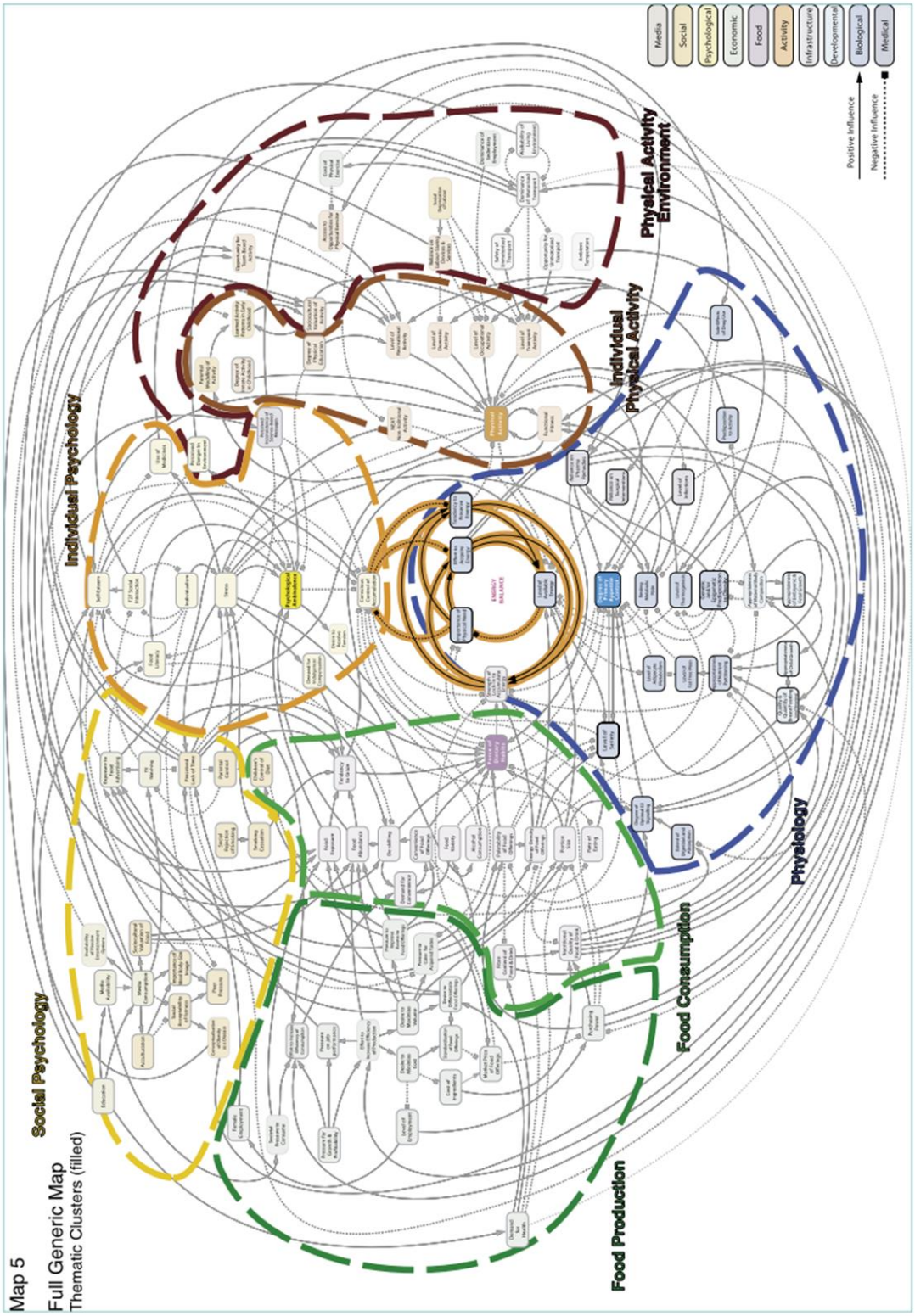
ANNEXES



Annexe 1 : Répartition de la population obèse par niveau d'instruction ou d'études, en pourcentage de la population, entre 1997 et 2012
(Source : ObEpi 2012)



Annexe 2 : Prévalence de l'insuffisance d'activité physique dans quelques pays de l'OCDE en 2016
(Données : Devaux and Vuik 2019)



Annexe 3 : Cartographie de l'ensemble des paramètres en lien avec l'obésité
(Source : Kopelman, Jebb, and Butland, 2007)

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Fiche de conseils pour l'alimentation

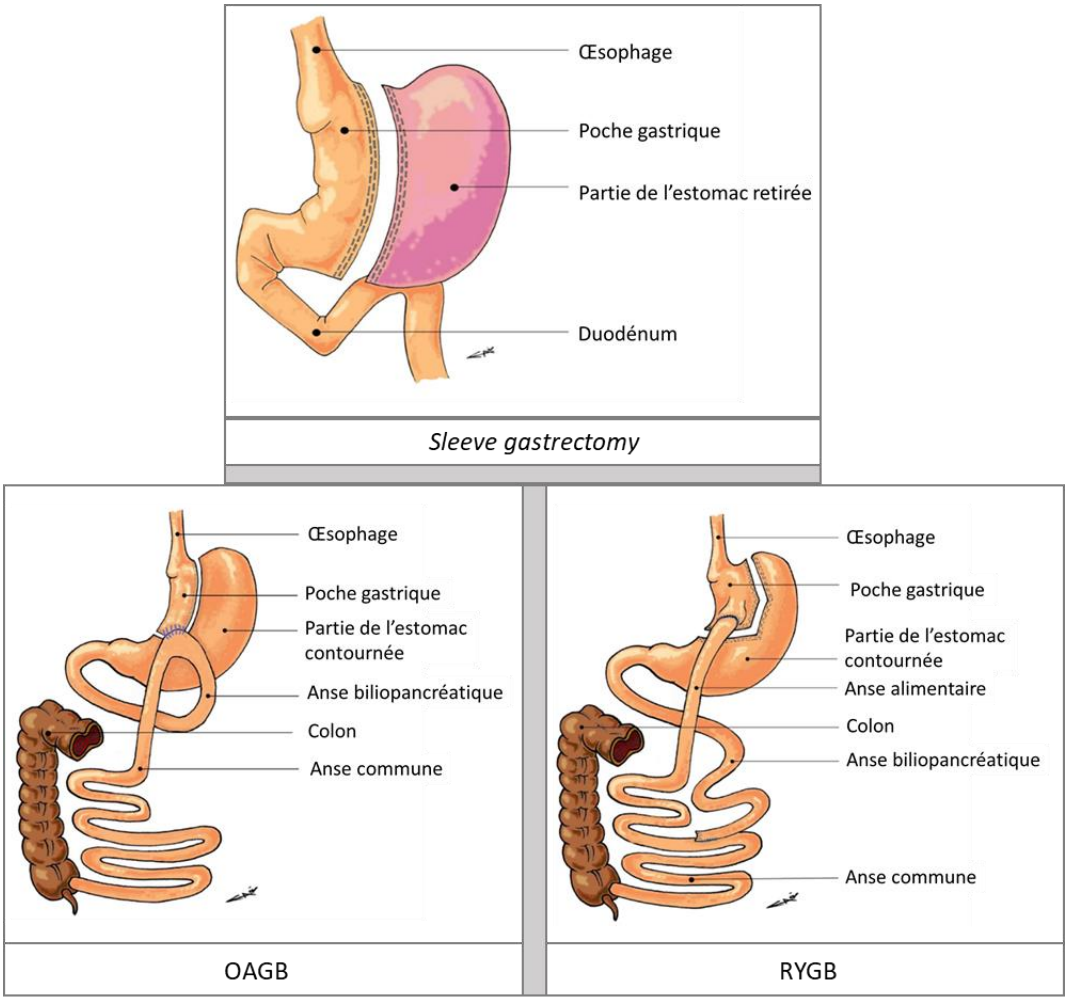
Conseils diététiques
Limiter la consommation des aliments à forte densité énergétique, riches en lipides ou en sucres, et les boissons sucrées ou alcoolisées
Choisir des aliments de faible densité énergétique (fruits, légumes), boire de l'eau
Contrôler la taille des portions *
Diversifier les choix alimentaires en mangeant de tout (ne pas éliminer les aliments préférés mais en manger modérément)
Manger suffisamment et lentement à l'occasion des repas, ne pas manger debout, mais assis bien installé à une table, si possible dans la convivialité
Structurer les prises alimentaires en repas et en collations en fonction des nécessités du mode de vie du sujet (en général, 3 repas principaux et une collation éventuelle), ne pas sauter de repas pour éviter les grignotages entre les repas favorisés par la faim
Rassurer le patient quant à son droit au plaisir de manger, la convivialité des repas est souhaitable
Conseils pour l'acquisition des aliments
Prévoir les menus pour le nombre de convives
Faire une liste de courses
Faire ses courses sans avoir faim
Éviter d'acheter des aliments consommables sans aucune préparation
Apprendre à lire les étiquettes d'information sur les emballages
Conseils pour la préparation des aliments
Cuisiner si possible soi-même ou indiquer clairement les consignes à la personne qui cuisine
Proposer la même alimentation pour toute la famille (seules les quantités vont varier)
Utiliser les produits de saison
Limiter l'utilisation de matière grasse pour la cuisson
Cuisiner des quantités adaptées. Limiter la taille des plats. S'il y a des restes, proposer de les accommoder pour le repas suivant
Conseils pour les repas
Se consacrer au repas, être attentif à son assiette
Prêter attention aux sensations perçues lorsqu'on mange (est-ce acide, amer, sucré, chaud ?)
Servir à l'assiette ; remplir les assiettes avant de les apporter sur la table (éviter de laisser le plat sur la table). Ne pas se resservir
Déposer les couverts entre chaque bouchée en cas de tachyphagie †
Utiliser des assiettes de diamètre standard (ou petit) pour obtenir une taille des portions adaptée
Conseils entre les repas
Proposer aux personnes qui mangent en réaction à des émotions négatives (déception, ennui, nervosité) un comportement incompatible avec le fait de manger comme téléphoner ou se doucher ou faire une promenade
Éviter d'acheter ou stocker en quantité les aliments habituellement consommés lors des prises alimentaires extra-prandiales (grignotage)
En cas de perte de contrôle, préférer les aliments à faible densité calorique. Accepter de ne pas se cacher et de prendre le temps de déguster lentement

* : il existe un document iconographique conçu pour aider à l'estimation des quantités consommées (Portions alimentaires : manuel photos pour l'estimation des quantités) ; † : comportement alimentaire caractérisé par l'ingestion rapide d'aliments.

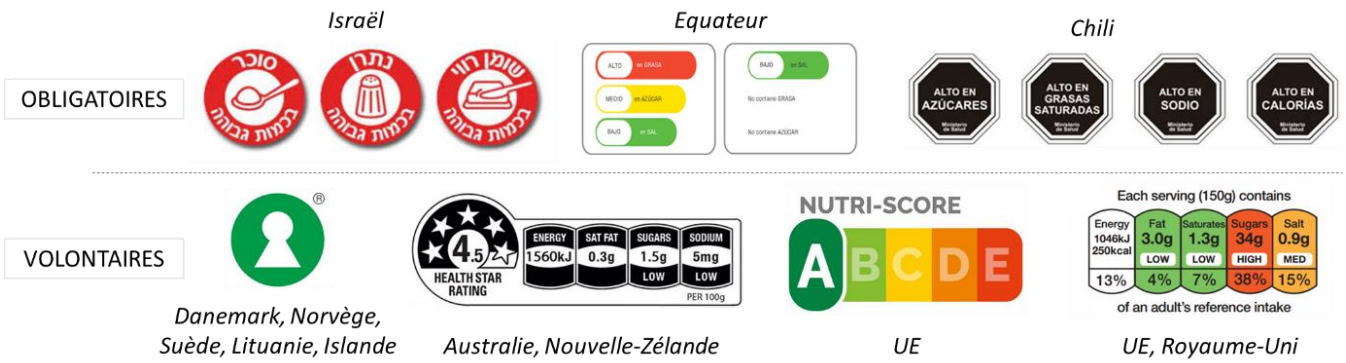
Annexe 4 : Fiche de conseils pour l'alimentation pour la prise en charge de l'obésité de 1er recours
(Source : HAS 2012)

Annexe 5 : Quelques exemples de techniques de chirurgie bariatrique utilisées comme traitements de l'obésité chez l'adulte

TECHNIQUES RESTRICTIVES	TECHNIQUES MIXTES
Anneau gastrique (ajustable ou non)	*One Anastomosis Gastric Bypass* (OAGB)
Gastroplastie (verticale)	*Roux-En-Y Gastric Bypass* (RYGB)
Gastrectomie longitudinale (*sleeve)*	*Single Anastomosis Duodenal-Ileal bypass with Sleeve* (SADI-S)
Ballon intragastrique	*Biliopancreatic Diversion with a Duodenal Switch (BPD-DS)*



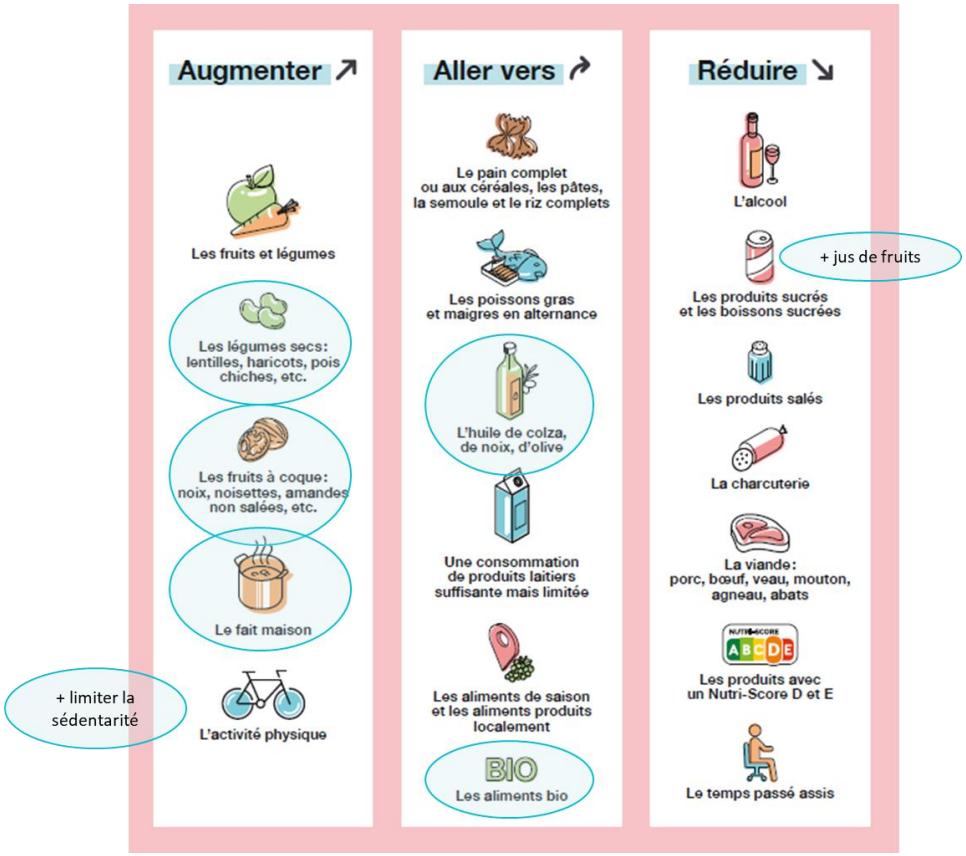
Annexe 6 : Schématisation des principales techniques de chirurgie bariatrique utilisées contre l'obésité
(Source : Aarts and Mahawar 2020, dessins réalisés par Dr. E.O. Aarts).



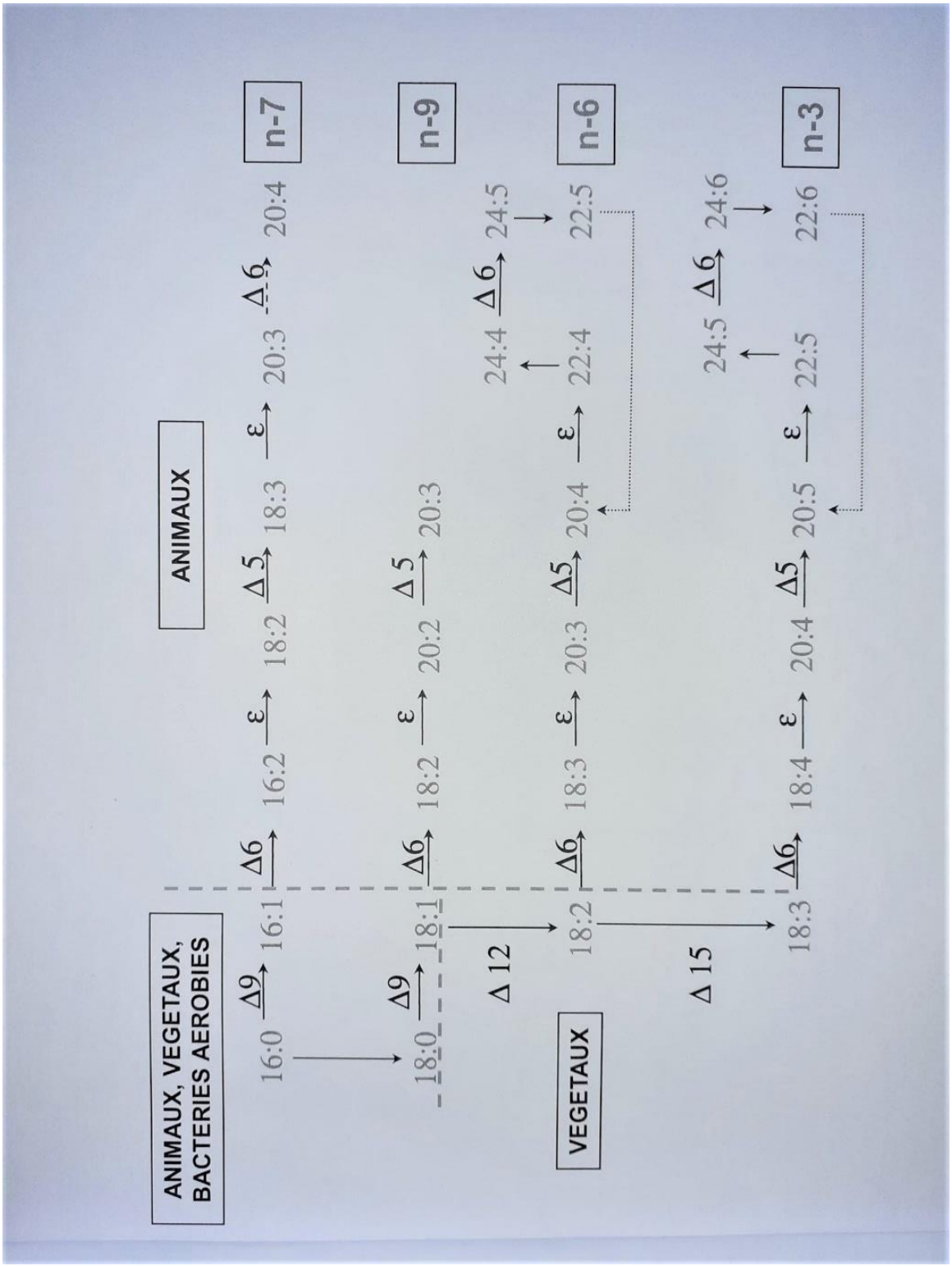
Annexe 7 : Exemples d'étiquetages *Front-of-Pack* obligatoires ou volontaires
Ces étiquettages ont été mis en place dans l'objectif de favoriser une meilleure alimentation et réduire la prévalence du surpoids et de l'obésité.

Paramètre mesuré	Seuil pour l'orientation en consultation de conseil
Tour de taille	> 90cm (femmes) ; > 85cm (hommes)
IMC	> 25kg/m²
Triglycérides (g/L)	> 1,50
HDL cholestérol (mg/dL)	< 39
Glycémie à jeun (g/L)	> 1,0
Tension artérielle (mmHg)	130/85

Annexe 8 : Critères physiologiques utilisés pour le suivi médical dans le cadre du "Health Checkup Program" au Japon
Il est intéressant de noter que les seuils imposés par le ministère japonais sont les seuils les plus bas de la définition du syndrome métabolique donnés par l'OMS, l'EGIR ou l'IDF (voir aussi Tableau 1 : Principales définitions du syndrome métabolique selon différents organismes.) (Adapté de : Kohro et al, 2008).



Annexe 9 : Directives du quatrième PNNS (2019-2023)
PNNS : Programme National Nutrition Santé. Les nouveautés 2019 sont mises en évidence cerclées de bleu. (Source : mangerbouger.fr)



Annexe 10 : Principales étapes de synthèse des AG alimentaires

Annexe 11 : Synthèse des axes de travail des différentes commissions françaises sur l'alimentation, la nutrition et le combat contre l'obésité

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Aarts, Edo O. and Kamal Mahawar. 2020. "From the Knife to the Endoscope—a History of Bariatric Surgery." *Current Obesity Reports*.

Abdoul-Azize, Souleymane, Feriel Atek-Mebarki, Arezki Bitam, Hassimi Sadou, Elhadj Ahmed Koceïr, and Naim Akhtar Khan. 2013. "Oro-Gustatory Perception of Dietary Lipids and Calcium Signaling in Taste Bud Cells Are Altered in Nutritionally Obesity-Prone Psammomys Obesus." *PLoS ONE* 8(8).

Abumrad, Nada A. and Ira J. Goldberg. 2016. "CD36 Actions in the Heart: Lipids, Calcium, Inflammation, Repair and More?" *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*.

Abumrad, Nada A. and Darren J. Moore. 2011. "Parkin Reinvents Itself to Regulate Fatty Acid Metabolism by Tagging CD36." *Journal of Clinical Investigation* 121(9):3389–92.

Abumrad, Nada A., M. Raafat El-Maghrabi, Ez-Zoubir Amri, Ellen Lopez, and Paul A. Grimaldi. 1993. *Cloning of a Rat Adipocyte Membrane Protein Implicated in Binding or Transport of Long-Chain Fatty Acids That Is Induced during Preadipocyte Differentiation*. Vol. 268.

Aggarwal, Sudhir, Takuya Suzuki, William L. Taylor, Aditi Bhargava, and Radhakrishna K. Rao. 2011. "Contrasting Effects of ERK on Tight Junction Integrity in Differentiated and Under-Differentiated Caco-2 Cell Monolayers." *Biochemical Journal* 433(1):51–63.

Agus, Allison, Karine Clément, and Harry Sokol. 2020. "Gut Microbiota-Derived Metabolites as Central Regulators in Metabolic Disorders." *Gut* 0:1–9.

Ailhaud, Gérard. 1998. "L'adipocyte, Cellule Secretrice et Endocrine." *Medecine/Sciences* 14(8–9):858–64.

Akiba, Yasutada, Koji Maruta, Takeshi Takajo, Kazuyuki Narimatsu, Hyder Said, Ikuo Kato, Atsukazu Kuwahara, and Jonathan D. Kaunitz. 2020. "LPS Transport during Fat Absorption in Rodent Small Intestine." *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*.

Al-Najim, Werd, Neil G. Docherty, and Carel W. Le Roux. 2018. "Food Intake and Eating Behavior after Bariatric Surgery." *Physiological Reviews* 98(3):1113–41.

Alex, Sheril, Katja Lange, Tom Amolo, Jeffrey S. Grinstead, Anders K. Haakonsson, Ewa Szalowska, Arjen Koppen, Karin Mudde, Daniëlle Haenen, Ad Al-Lahham, Han Roelofsen, René Houtman, Bart van der Burg, Susanne Mandrup, Alexandre M. J J Bonvin, Eric Kalkhoven, Michael Müller, Guido J. Hooiveld, and Sander Kersten. 2013. "Short-Chain Fatty Acids Stimulate Angiopoietin-Like 4 Synthesis in Human Colon Adenocarcinoma Cells by Activating Peroxisome Proliferator-Activated Receptor □ ." *Molecular and Cellular Biology* 33:1303–16.

Alex, Sheril, Laeticia Lichtenstein, Wieneke Dijk, Ronald P. Mensink, Nguan Soon Tan, and Sander Kersten. 2014. "ANGPTL4 Is Produced by Entero-Endocrine Cells in the Human Intestinal Tract." *Histochemistry and Cell Biology* 141(4):383–91.

Ann, Soo Jin, Ka Kyung Kim, Eun Jeong Cheon, Hye Min Noh, Inhwa Hwang, Je Wook Yu, Sungha Park, Seok Min Kang, Ichiro Manabe, Yury I. Miller, Sangwoo Kim, and Sang Hak Lee. 2018. "Palmitate and Minimally-Modified Low-Density Lipoprotein Cooperatively Promote Inflammatory Responses in Macrophages." *PLoS ONE* 13(3):1–15.

ANSES. 2010. *Evaluation Des Risques Liés Aux Pratiques Alimentaires d'amaigrissement*.

ANSES. 2014. "Les Acides Gras Trans." 33(15/05/2014):1–12. Retrieved April 24, 2020 (https://www.anses.fr/fr/content/les-acides-gras-trans).

ANSES. 2016. *Actualisation Des Repères Du PNNS : Étude Des Relations Entre Consommation de Groupes d'aliments et Risque de Maladies Chroniques Non Transmissibles*.

ANSES INCA3. 2017. *Étude Individuelle Nationale Des Consommations Alimentaires 3*. Vol. 3.

Armand, M., M. Hamosh, J. S. DiPalma, J. Gallagher, S. B. Benjamin, J. R. Philpott, D. Lairon, and P. Hamosh. 1995. "Dietary Fat Modulates Gastric Lipase Activity in Healthy Humans." *The American Journal of Clinical Nutrition* 62(1):74–80.

Aronsson, Linda, Ying Huang, Paolo Parini, Marion Korach-André, Janet Håkansson, Jan-Å. Ke Gustafsson, Sven Pettersson, Velmurugesan Arulampalam, and Joseph Rafter. 2010. "Decreased Fat Storage by Lactobacillus Paracasei Is Associated with Increased Levels of Angiopoietin-Like 4 Protein (ANGPTL4)."

Artmann, Andreas, Gitte Petersen, Lars I. Hellgren, Julie Boberg, Christian Skonberg, Christine Nellemann, Steen Honoré Hansen, and Harald S. Hansen. 2008. "Influence of Dietary Fatty Acids on Endocannabinoid and N-Acylethanolamine Levels in Rat Brain, Liver and Small Intestine." *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids* 1781(4):200–212.

Auclair, N., L. Melbouci, D. St-Pierre, and E. Levy. 2018. "Gastrointestinal Factors Regulating Lipid Droplet Formation in the Intestine." *Experimental Cell Research* (December 2017).

Ayabe, Tokiyoshi, Donald P. Satchell, Carole L. Wilson, William C. Parks, Michael E. Selsted, and Andre J. Ouellette. 2000. "Secretion of Microbicidal α-Defensins by Intestinal Paneth Cells in Response to Bacteria." *Nature Immunology* 1(2):113–18.

Bäckhed, Fredrik, Hao Ding, Ting Wang, Lora V Hooper, Gou Young Koh, Andras Nagy, Clay F. Semenkovich, and Jeffrey I. Gordon. 2004. "The Gut Microbiota as an Environmental Factor That Regulates Fat Storage." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101(44):15718–23.

Bakillah, Ahmed, Neeru Nayak, Uday Saxena, Russell M. Medford, and M. Mahmood Hussain. 2000. "Decreased Secretion of ApoB Follows Inhibition of ApoB-MTP Binding by a Novel Antagonist." *Biochemistry* 39(16):4892–99.

Balint, J. A., M. B. Fried, and C. Imai. 1980. "Ileal Uptake of Oleic Acid: Evidence for Adaptive Response to High Fat Feeding." *American Journal of Clinical Nutrition* 33(11):2276–80.

Banks, Wa, Sa Farr, Ts Salameh, Ml Niehoff, Em Rhea, Je Morley, Aj Hanson, Km Hansen, and S. Craft. 2017. "Triglycerides Cross the Blood–Brain Barrier and Induce Central Leptin and Insulin Receptor Resistance." *Nature Publishing Group* 42:391–97.

Baranova, Irina N., Ana C. P. Souza, Alexander V. Bocharov, Tatyana G. Vishnyakova, Xuzhen Hu, Boris L. Vaisman, Marcelo J. Amar, Zhigang Chen, Yana Kost, Alan T. Remaley, Amy P. Patterson, Peter S. T. Yuen, Robert A. Star, and Thomas L. Eggerman. 2016. "Human SR-BI and SR-BII Potentiate Lipopolysaccharide-Induced Inflammation and Acute Liver and Kidney Injury in Mice." *The Journal of Immunology* 196(7):3135–47.

Baranova, Irina N., Tatyana G. Vishnyakova, Alexander V. Bocharov, Asada Leelahavanichkul, Roger Kurlander, Zhigang Chen, Ana C. P. Souza, Peter S. T. Yuen, Robert A. Star, Gyorgy Csako, Amy P. Patterson, and Thomas L. Eggerman. 2012. "Class B Scavenger Receptor Types I and II and CD36 Mediate Bacterial Recognition and Proinflammatory Signaling Induced by Escherichia Coli , Lipopolysaccharide, and Cytosolic Chaperonin 60." *The Journal of Immunology* 188(3):1371–80.

De Barros, Jean Paul Pais, Thomas Gautier, Wahib Sali, Christophe Adrie, Hélène Choubley, Emilie Charron, Caroline Lalande, Naig Le Guern, Valérie Deckert, Mehran Monchi, Jean Pierre Quenot, and Laurent Lagrost. 2015. "Quantitative Lipopolysaccharide Analysis Using HPLC/MS/MS and Its Combination with the Limulus Amebocyte Lysate Assay." *Journal of Lipid Research* 56(7):1363–69.

Bartelt, Alexander, Oliver T. Bruns, Rudolph Reimer, Heinz Hohenberg, Harald Ittrich, Kersten Peldschus, Michael G. Kaul, Ulrich I. Tromsdorf, Horst Weller, Christian Waurisch, Alexander Eychmüller, Philip L. S. M. Gordts, Franz Rinninger, Karoline Bruegelmann, Barbara Freund, Peter Nielsen, Martin Merkel, and Joerg Heeren. 2011. "Brown Adipose Tissue Activity Controls Triglyceride Clearance." *Nature Medicine* 17(2):200–206.

Bauer, Paige V., Frank A. Duca, T. M. Zaved Waise, Helen J. Dranse, Brittany A. Rasmussen, Akshita Puri, Mozhgan Rasti, Catherine A. O'Brien, and Tony K. T. Lam. 2018. "Lactobacillus Gasseri in the Upper Small Intestine Impacts an ACSL3-Dependent Fatty Acid-Sensing Pathway Regulating Whole-Body Glucose Homeostasis." *Cell Metabolism* 27(3):572-587.e6.

Bear, Mark F., Barry W. Connors, and Michael A. Paradiso. 2007. *Neuroscience, Exploring the Brain*. Lippincott.

Becskei, Csilla, Thomas Riediger, Noémi Hernádfalvy, Denis Arsenijevic, Thomas A. Lutz, and Wolfgang Langhans. 2008. "Inhibitory Effects of Lipopolysaccharide on Hypothalamic Nuclei Implicated in the Control of Food Intake." *Brain, Behavior, and Immunity* 22(1):56–64.

Begg, Denovan P. and Stephen C. Woods. 2013. "The Endocrinology of Food Intake." *Nature Reviews Endocrinology* 9(10):584–97.

Beilstein, Frauke, Véronique Carrière, Armelle Leturque, and Sylvie Demignot. 2016. "Characteristics and Functions of Lipid Droplets and Associated Proteins in Enterocytes." *Experimental Cell Research* 340(2):172–79.

Bellono, Nicholas W., James R. Bayrer, Duncan B. Leitch, Joel Castro, Chuchu Zhang, Tracey A. O'Donnell, Stuart M. Brierley, Holly A. Ingraham, and David Julius. 2017. "Enterochromaffin Cells Are Gut Chemosensors That Couple to Sensory Neural Pathways." *Cell* 170(1):185-198.e16.

Bernard, Arnaud, Déborah Ancel, Patricia Passilly-Degrace, Jean François Landrier, Laurent Lagrost, and Philippe Besnard. 2019. "A Chronic LPS-Induced Low-Grade Inflammation Fails to Reproduce in Lean Mice the Impairment of Preference for Oily Solution Found in Diet-Induced Obese Mice." *Biochimie* 159:112–21.

Berridge, Kent C. 2009. "'Liking' and 'Wanting' Food Rewards: Brain Substrates and Roles in Eating Disorders."

Berriot-Varoqueaux, N., A. H. Dannoura, A. Moreau, N. Verthier, A. Sassolas, G. Cadiot, A. Lachaux, A. Munck, J. Schmitz, L. P. Aggerbeck, and M. E. Samson-Bouma. 2001. "Apolipoprotein B48 Glycosylation in Abetalipoproteinemia and Anderson's Disease." *Gastroenterology* 121(5):1101–8.

Bickerton, Alex S. T., Rachel Roberts, Barbara A. Fielding, Leanne Hodson, Ellen E. Blaak, Anton J. M. Wagenmakers, Marjorie Gilbert, Fredrik Karpe, and Keith N. Frayn. 2007. "Preferential Uptake of Dietary Fatty Acids in Adipose Tissue and Muscle in the Postprandial Period." *Diabetes* 56(1):168–76.

Bilski, Jan, Agnieszka Mazur-Bialy, Dagmara Wojcik, Janina Zahradnik-Bilska, Bartosz Brzozowski, Marcin Magierowski, Tomasz Mach, Katarzyna Magierowska, and Tomasz Brzozowski. 2017. "The Role of Intestinal Alkaline Phosphatase in Inflammatory Disorders of Gastrointestinal Tract." *Mediators of Inflammation* 2017.

BioGPS, Gene Reports. 2020. "Lpl (Lipoprotein Lipase) | Gene Report | BioGPS." Retrieved April 4, 2020 (http://biogps.org/#goto=genereport&id=16956).

Biterova, Ekaterina I., Michail N. Isupov, Ronan M. Keegan, Andrey A. Lebedev, Anil A. Sohail, Inam Liaqat, Heli I. Alanen, and Lloyd W. Ruddock. 2019. "The Crystal Structure of Human Microsomal Triglyceride Transfer Protein." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 116(35):17251–60.

Blanchard, Claire, François Moreau, Julien Chevalier, Audrey Ayer, Damien Garcon, Lucie Arnaud, Jean Paul Pais de Barros, Thomas Gautier, Michel Neunlist, Bertrand Cariou, and Cédric Le May. 2017. "Sleeve Gastrectomy Alters Intestinal Permeability in Diet-Induced Obese Mice." *Obesity Surgery* 27(10):2590–98.

Bloch, Adolphe. 1904. "Des Variations de Longueur de l'intestin." Pp. 160–97 in *Bulletins et Mémoires de la Société d'anthropologie de Paris*. Vol. 5. Lavoisier.

Blüher, Matthias. 2019. "Obesity: Global Epidemiology and Pathogenesis." *Nature Reviews Endocrinology* 15(5):288–98.

Bocharov, Alexander V., Tinghuai Wu, Irina N. Baranova, Anna A. Birukova, Denis Sviridov, Tatyana G. Vishnyakova, Alan T. Remaley, Thomas L. Eggerman, Amy P. Patterson, and Konstantin G. Birukov. 2016. "Synthetic Amphipathic Helical Peptides Targeting CD36 Attenuate Lipopolysaccharide-Induced Inflammation and Acute Lung Injury." *The Journal of Immunology* 197(2):611–19.

Bonen, Arend, Shannon E. Campbell, Carley R. Benton, Adrian Chabowski, Susan L. M. Coort, Xiao-Xia Han, Debby P. Y. Koonen, Jan F. C. Glatz, and Joost J. F. P. Luiken. 2004. "Regulation of Fatty Acid Transport by Fatty Acid Translocase/CD36." *Proceedings of the Nutrition Society* 63(2):245–49.

Bonnefond-Ortega, Mariette, Joelle Goudable, Cécile Chambrier, and Cécile Bétry. 2018. "L'absorption Intestinale Des Vitamines Hydrosolubles et Liposolubles En Pratique Clinique." *Nutrition Clinique et Metabolisme* 32(1):57–66.

Van Den Bos, Monika, Verma Id, Linda De Vreede, Thom Achterbosch, and Martine M. Rutten. 2020. "Consumers Discard a Lot More Food than Widely Believed: Estimates of Global Food Waste Using an Energy Gap Approach and Affluence Elasticity of Food Waste."

Boyd, K. A., D. G. O'donovan, S. Doran, J. Wishart, I. M. Chapman, M. Horowitz, and C. Feinle. 2002. "High-Fat Diet Effects on Gut Motility, Hormone, and Appetite Responses to Duodenal Lipid in Healthy Men." *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 284.

Breer, H., J. Eberle, C. Frick, D. Haid, and P. Widmayer. 2012. "Gastrointestinal Chemosensation: Chemosensory Cells in the Alimentary Tract." *Histochemistry and Cell Biology* 138(1):13–24.

Brozek, Josef. 1966. *Human Body Composition: Approaches and Applications*. Vol. 7.

Brulport, Axelle, Ludovic Le Corre, and Marie Christine Chagnon. 2017. "Chronic Exposure of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin (TCDD) Induces an Obesogenic Effect in C57BL/6J Mice Fed a High Fat Diet." *Toxicology* 390:43–52.

Brulport, Axelle, Daniel Vaiman, Marie-Christine Chagnon, and Ludovic Le Corre. 2019. "Obesogen Effect of Bisphenol S Alters MRNA Expression and DNA Methylation Profiling in Male Mouse Liver."

Brunham, Liam R., Folkert Kuipers, Michael R. Hayden, Liam R. Brunham, Janine K. Kruit, Jahangir Iqbal, Catherine Fievet, Jenelle M. Timmins, Terry D. Pape, Bryan A. Coburn, Nagat Bissada, Bart Staels, Albert K. Groen, M. Mahmood Hussain, John S. Parks, Folkert Kuipers, and Michael R. Hayden. 2006. "Intestinal ABCA1 Directly Contributes to HDL Biogenesis in Vivo Find the Latest Version : Intestinal ABCA1 Directly Contributes to HDL Biogenesis in Vivo." 116(4):1052–62.

Buts, JP, V. Vijderman, C. Barudi, N. Keyser, P. Maldague, and C. Dive. 1990. "Refeeding after Starvation

in the Rat: Comparative Effects of Lipids, Proteins and Carbohydrates on Jejunal and Ileal Mucosal Adaptation." *European Journal of Clinical Investigation* 20(4):441–52.

Buttet, Marjorie, Hélène Poirier, Véronique Traynard, Kévin Gaire, Thi Thu Thrang Tran, Sinju Sundaresan, Philippe Besnard, Nada A. Abumrad, Isabelle Niot, and Patricia Aspichueta. 2016. "Deregulated Lipid Sensing by Intestinal CD36 in Diet-Induced Hyperinsulinemic Obese Mouse Model." *PLoS One*.

Buttet, Marjorie, Véronique Traynard, Thi Thu Thrang Tran, Philippe Besnard, Hélène Poirier, and Isabelle Niot. 2014. "From Fatty-Acid Sensing to Chylomicron Synthesis: Role of Intestinal Lipid-Binding Proteins." *Biochimie*.

Cabrera, Ana, Dante Neculai, Vanessa Tran, Thomas Lavstsen, Louise Turner, and Kevin C. Kain. 2019. "Plasmodium Falciparum-CD36 Structure-Function Relationships Defined by Ortholog Scanning Mutagenesis." *Journal of Infectious Diseases* 219(6):945–54.

Caesar, Robert, Valentina Tremaroli, Petia Kovatcheva-Datchary, Patrice D. Cani, and Fredrik Bäckhed. 2015. "Crosstalk between Gut Microbiota and Dietary Lipids Aggravates WAT Inflammation through TLR Signaling." *Cell Metabolism* 22(4):658–68.

Cahill, George F. 1970. "Starvation in Man." *New England Journal of Medicine* 282(12):668–75.

Cai, Lei, Zhen Wang, Ailing Ji, Jason M. Meyer, Deneys R. van der Westhuyzen, Patricia T. Bozza, and Fundação Oswaldo Cruz. 2012. "Scavenger Receptor CD36 Expression Contributes to Adipose Tissue Inflammation and Cell Death in Diet-Induced Obesity." *Diet-Induced Obesity. PLoS ONE* 7(5):36785.

Calvo-Lerma, Joaquim, Victoria Fornés-Ferrer, Ana Heredia, and Ana Andrés. 2018. "In Vitro Digestion of Lipids in Real Foods: Influence of Lipid Organization Within the Food Matrix and Interactions with Nonlipid Components." *Journal of Food Science* 83(10):2629–37.

Campbell, Jonathan E. and Daniel J. Drucker. 2013. "Pharmacology, Physiology, and Mechanisms of Incretin Hormone Action." *Cell Metabolism* 17(6):819–37.

Cani, Patrice D., Jacques Amar, Miguel Angel Iglesias, Marjorie Poggi, Claude Knauf, Delphine Bastelica, Audrey M. Neyrinck, Francesca Fava, Kieran M. Tuohy, Chantal Chabo, Auré Lie Waget, Evelyne Delmé, Bé Atrice Cousin, Thierry Sulpice, Bernard Chamontin, Jean Ferriè, Jean-François Tanti, Glenn R. Gibson, Louis Casteilla, Nathalie M. Delzenne, Marie Christine Alessi, and Ré My Burcelin. 2007. "Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance." *Diabetes* 56:1761–72.

Cani, Patrice D., Rodrigo Bibiloni, Claude Knauf, Aurélie Waget, Audrey M. Neyrinck, Nathalie M. Delzenne, and Rémy Burcelin. 2008. "Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice." *Diabetes* 57(6):1470–81.

Cani, Patrice D. and Nathalie M. Delzenne. 2009. "The Role of the Gut Microbiota in Energy Metabolism and Metabolic Disease." *Current Pharmaceutical Design* 15(13):1546–58.

Cani, Patrice D., A. M. Neyrinck, F. Fava, C. Knauf, R. G. Burcelin, K. M. Tuohy, G. R. Gibson, and N. M. Delzenne. 2007. "Selective Increases of Bifidobacteria in Gut Microflora Improve High-Fat-Diet-Induced Diabetes in Mice through a Mechanism Associated with Endotoxaemia." *Diabetologia* 50(11):2374–83.

Cani, Patrice D., S. Possemiers, T. Van De Wiele, Y. Guiot, A. Everard, O. Rottier, L. Geurts, D. Naslain, A. Neyrinck, DM Lambert, GG Muccioli, and NM Delzenne. 2009. "Changes in Gut Microbiota Control Inflammation in Obese Mice through a Mechanism Involving GLP-2-Driven Improvement of Gut Permeability." *Gut* 58(8):1091–1103.

Cansell, Céline, Julien Castel, R. G. P. Denis, Claude Rouch, A. S. Delbes, Sarah Martinez, Denis Mestivier, Brian Finan, Jaime G. Maldonado-Aviles, Merel Rijnsburger, Matthias H. Tschöp, R. J. DiLeone, Robert H. Eckel, Susanne E. La Fleur, Christophe Magnan, Thomas S. Hnasko, and Serge Luquet. 2014. "Dietary Triglycerides Act on Mesolimbic Structures to Regulate the Rewarding and Motivational Aspects of Feeding." *Molecular Psychiatry* 19(10):1095–1105.

Cao, Duoyao, Jun Luo, Dekun Chen, Huifen Xu, Huaiping Shi, Xiaoqi Jing, and Wenjuan Zang. 2016. "CD36 Regulates Lipopolysaccharide-Induced Signaling Pathways and Mediates the Internalization of Escherichia Coli in Cooperation with TLR4 in Goat Mammary Gland Epithelial Cells." *Scientific Reports* 6(March):1–12.

Cao, Jingsong, Paul Burn, and Yuguang Shi. 2003. "Properties of the Mouse Intestinal Acyl-CoA : Monoacylglycerol Acyltransferase , MGAT2 *." 278(28):25657–63.

Cao, Jingsong, Long Cheng, and Yuguang Shi. 2007. "Catalytic Properties of MGAT3, a Putative Triacylgycerol Synthase." *Journal of Lipid Research* 48(3):583–91.

Cartwright, Ian J. and Joan A. Higgins. 2001. "Direct Evidence for a Two-Step Assembly of ApoB48-Containing Lipoproteins in the Lumen of the Smooth Endoplasmic Reticulum of Rabbit Enterocytes." *Journal of Biological Chemistry* 276(51):48048–57.

Castleman, Moriah J., Maria Febbraio, and Pamela R. Hall. 2015. "CD36 Is Essential for Regulation of the Host Innate Response to Staphylococcus Aureus α-Toxin–Mediated Dermonecrosis." *The Journal of Immunology* 195(5):2294–2302.

Cavaillet, France, Nicole Darmon, Flavie Létoile, and Véronique Nichèle. 2019. "Quatre Décennies d'achats Alimentaires : Évolutions Des Inégalités de Qualité Nutritionnelle En France, 1971-2010." *Economie et Statistiques* (513):69–89.

Cavin, Jean-Baptiste, Anne Couvelard, Rachida Lebhati, Robert Ducroc, Konstantinos Arapis, Eglantine Voitellier, Françoise Cluzeaud, Laura Gillard, Muriel Hourseau, Nidaa Mikail, Lara Ribeiro-Parenti, Nathalie Kapel, Jean-Pierre Marmuse, André Bado, and Maude Le Gall. 2016. "Differences in Alimentary Glucose Absorption and Intestinal Disposal of Blood Glucose Following Roux-En-Y Gastric Bypass vs Sleeve Gastrectomy." *Gastroenterology* 150(2).

Cavin, Jean-Baptiste, Eglantine Voitellier, Françoise Cluzeaud, Nathalie Kapel, Jean-Pierre Marmuse, Jean-Marc Chevallier, Simon Msika, André Bado, and X. Maude Le Gall. 2016. "Malabsorption and Intestinal Adaptation after One Anastomosis Gastric Bypass Compared with Roux-En-Y Gastric Bypass in Rats Animal Surgeries and Postsurgery Procedures." *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 311:492–500.

Chaput, Jean Philippe, Angelo Tremblay, Eric B. Rimm, Claude Bouchard, and David S. Ludwig. 2008. "A Novel Interaction between Dietary Composition and Insulin Secretion: Effects on Weight Gain in the Quebec Family Study." *American Journal of Clinical Nutrition* 87(2):303–9.

Chen, Hubert C., Zuleika Ladha, Steven J. Smith, and Robert V. Farese. 2003. "Analysis of Energy Expenditure at Different Ambient Temperatures in Mice Lacking DGAT1." *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 284(1 47-1).

Chen, Yan Q., Thomas G. Pottanat, Robert W. Siegel, Mariam Ehsani, Yue-Wei Qian, Eugene Y. Zhen, Ajit Regmi, William C. Roell, Haihong Guo, M. Jane Luo, Ruth E. Gimeno, Ferdinand van't Hooft, and Robert J. Konrad. 2020. "Angiopoietin-like Protein 8 Differentially Regulates ANGPTL3 and ANGPTL4 during Postprandial Partitioning of Fatty Acids." *Journal of Lipid Research* 61:jlr.RA120000781.

Chen, Yiliang, Moua Yang, Wenxin Huang, Wenjing Chen, Yiqiong Zhao, Marie L. Schulte, Peter Volberding, Zachary Gerbec, Michael T. Zimmermann, Atefeh Zeighami, Wendy Demos, Jue Zhang, Darcy A. Knaack, Brian C. Smith, Weiguo Cui, Subramaniam Malarkannan, Komal Sodhi, Joseph I. Shapiro, Zijian Xie, Daisy Sahoo, and Roy L. Silverstein. 2019. "Mitochondrial Metabolic Reprogramming by CD36 Signaling Drives Macrophage Inflammatory Responses." *Circulation Research* 125(12):1087–1102.

Chevrot, M., P. Passilly-Degrace, D. Ancel, A. Bernard, G. Enderli, M. Gomes, I. Robin, S. Issanchou, B. Verges, S. Nicklaus, and P. Besnard. 2014. "Obesity Interferes with the Orosensory Detection of Long-Chain Fatty Acids in Humans." *American Journal of Clinical Nutrition* 99(5):975–83.

Chevrot, Michael, A Bernard, D Ancel, M Buttet, C Martin, S Abdoul-Azize, J-f Merlin, H Poirier, I Niot, N. A. Khan, P Passilly-Degrace, P Besnard, Michael Chevrot, Arnaud Bernard, Déborah Ancel, Marjorie Buttet, Céline Martin, Souleymane Abdoul-Azize, Jean-François Merlin, Hélène Poirier, Isabelle Niot, Naim Akhtar Khan, Patricia Passilly-Degrace, and Philippe Besnard. 2013. "Obesity Alters the Gustatory Perception of Lipids in the Mouse: Plausible Involvement of Lingual CD36." *Journal of Lipid Research* 54.

Chey, W. Y., S. Hitanant, J. Hendricks, and S. H. Lorber. 1970. "Effect of Secretin and Cholecystokinin on Gastric Emptying and Gastric Secretion in Man." *Gastroenterology* 58(6):820–27.

Ching-Cheng Huang, Stanley, Bart Everts, Yulia Ivanova, David O 'sullivan, Marcia Nascimento, Amber M. Smith, Wandy Beatty, Latisha Love-Gregory, Wing Y. Lam, Christina M. O 'neill, Cong Yan, Hong Du, Nada A. Abumrad, Joseph F. Urban, Maxim N. Artyomov, Erika L. Pearce, and Edward J. Pearce. 2014. "Cell-Intrinsic Lysosomal Lipolysis Is Essential for Macrophage Alternative Activation." *Nature Immunology*.

Choe, Sung Sik, Jin Young Huh, In Jae Hwang, Jong In Kim, and Jae Bum Kim. 2016. "Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders." *Frontiers in Endocrinology* 7(APR).

Chow, Jesse C., Donna W. Young, Douglas T. Golenbock, William J. Christ, and Fabian Gusovsky. 1999.

*Toll-like Receptor-4 Mediates Lipopolysaccharide-Induced Signal Transduction**.

Chow, S. L. and D. Hollander. 1979. "A Dual, Concentration Dependent Absorption Mechanism of Linoleic Acid by Rat Jejunum in Vitro." *Journal of Lipid Research* 20(3):349–56.

Christodoulides, Constantinos and Antonio Vidal-Puig. 2010. "PPARs and Adipocyte Function." *Molecular and Cellular Endocrinology* 318(1–2):61–68.

Cifarelli, Vincenza and Nada A. Abumrad. 2018. "Intestinal CD36 and Other Key Proteins of Lipid Utilization: Role in Absorption and Gut Homeostasis." Pp. 493–507 in *Comprehensive Physiology*. Vol. 8. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.

Cifarelli, Vincenza, Stoyan Ivanov, Yan Xie, Ni Huiping Son, Brian T. Saunders, Terri A. Pietka, Trevor M. Shew, Jun Yoshino, Sinju Sundaresan, Nicholas O. Davidson, Ira J. Goldberg, Andrew E. Gelman, Bernd H. Zinselmeyer, Gwendalyn J. Randolph, and Nada A. Abumrad. 2016. "CD36 Deficiency Impairs the Small Intestinal Barrier and Induces Subclinical Inflammation in Mice." *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepathology* 3(1):82–98.

Ciqual.anses.fr. 2017. "Ciqual : Table de Composition Nutritionnelle Des Aliments." Retrieved June 5, 2020 (https://ciqual.anses.fr/).

Clemente-Postigo, Mercedes, Wilfredo Oliva-Olivera, Leticia Coin-Aragüez, Bruno Ramos-Molina, Rosa María Giraldez-Perez, Said Lhamyani, Juan Alcaide-Torres, Pablo Perez-Martinez, Rajaa El Bekay, Fernando Cardona, and Francisco J. Tinahone. 2019. "Metabolic Endotoxemia Promotes Adipose Dysfunction and Inflammation in Human Obesity." *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 316(2):E319–32.

Coburn, Chris T., Tahar Hajri, Azeddine Ibrahimi, and Nada A. Abumrad. 2001. "Role of CD36 in Membrane Transport and Utilization of Long-Chain Fatty Acids by Different Tissues." *Journal of Molecular Neuroscience* 16(2–3):117–22.

Coburn, Chris T., F. F. §. Knapp, Maria Febbraio, Arnold L. Beets, Roy L. Silverstein, and Nada A. Abumrad. 2000. "Defective Uptake and Utilization of Long Chain Fatty Acids in Muscle and Adipose Tissues of CD36 Knockout Mice." *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY* 275(42):32523–29.

Cole, T. J. and T. Lobstein. 2012. "Extended International (IOTF) Body Mass Index Cut-Offs for Thinness, Overweight and Obesity." *Pediatric Obesity* 7(4):284–94.

Cornier, Marc Andre, Andrea K. Salzberg, Dawnielle C. Endly, Daniel H. Bessesen, Donald C. Rojas, and Jason R. Tregellas. 2009. "The Effects of Overfeeding on the Neuronal Response to Visual Food Cues in Thin and Reduced-Obese Individuals." *PLoS ONE* 4(7):1–7.

Corr, Sinead C., Cormac C. G. M. Gahan, and Colin Hill. 2008. "M-Cells: Origin, Morphology and Role in Mucosal Immunity and Microbial Pathogenesis." *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 52(1):2–12.

Corsico, Betina, David P. Cistola, Carl Frieden, and Judith Storch. 1998. "The Helical Domain of Intestinal Fatty Acid Binding Protein Is Critical for Collisional Transfer of Fatty Acids to Phospholipid Membranes." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95(21):12174–78.

Crosnier, Cécile, Despina Stamataki, and Julian Lewis. 2006. "Organizing Cell Renewal in the Intestine: Stem Cells, Signals and Combinatorial Control." *Nature Reviews Genetics* 7(5):349–59.

Cruciani-Guglielmacci, Céline and Christophe Magnan. 2017. "Brain Lipoprotein Lipase as a Regulator of Energy Balance." *Biochimie* 143:51–55.

Cunningham, K. M., J. Daly, M. Horowitz, and N. W. Read. 1991. *Gastrointestinal Adaptation to Diets of Differing Fat Composition in Human Volunteers*. Vol. 32.

Cushing, Emily M., Xun Chi, Kelli L. Sylvers, Shwetha K. Shetty, Matthew J. Potthoff, and Brandon S. J. Davies. 2017. "Angiopoietin-like 4 Directs Uptake of Dietary Fat Away from Adipose during Fasting." *Molecular Metabolism* 6(8):809–18.

Cushing, Emily M., Kelli L. Sylvers, Xun Chi, Shwetha K. Shetty, and Brandon SJ Davies. 2018. "Novel GPIHBP1-Independent Pathway for Clearance of Plasma TGs in Angptl4 / Gpihbp1 / Mice." *Journal of Lipid Research* 59(7):1230–43.

D'aquila, Theresa, Yu-Han Hung, Alicia Carreiro, and Kimberly K. Buhman. 2016. "Recent Discoveries on Absorption of Dietary Fat: Presence, Synthesis, and Metabolism of Cytoplasmic Lipid Droplets within Enterocytes."

D'Aquila, Theresa, Devika Sirohi, Jeffrey M. Grabowski, Victoria E. Hedrick, Lake N. Paul, Andrew S. Greenberg, Richard J. Kuhn, and Kimberly K. Buhman. 2015. "Characterization of the Proteome of Cytoplasmic Lipid Droplets in Mouse Enterocytes after a Dietary Fat Challenge." *PLoS ONE* 10(5).

Dannenberger, Dirk, Gerd Nuernberg, Nigel Scollan, Klaus Ender, and Karin Nuernberg. 2007. "Diet

Alters the Fatty Acid Composition of Individual Phospholipid Classes in Beef Muscle." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 55(2):452–60.

Davies, Brandon S. J., Anne P. Beigneux, Richard H. Barnes, Yiping Tu, Peter Gin, Michael M. Weinstein, Chika Nobumori, Rakel Nyrén, Ira Goldberg, Gunilla Olivecrona, André Bensadoun, Stephen G. Young, and Loren G. Fong. 2010. "GPIHBP1 Is Responsible for the Entry of Lipoprotein Lipase into Capillaries." *Cell Metabolism* 12(1):42–52.

Deplancke, Bart and H. Rex Gaskins. 2003. "Hydrogen Sulfide Induces Serum-independent Cell Cycle Entry in Nontransformed Rat Intestinal Epithelial Cells." *The FASEB Journal* 17(10):1310–12.

Devaraj, Sridevi, Peera Hemarajata, and James Versalovic. 2013. "The Human Gut Microbiome and Body Metabolism: Implications for Obesity and Diabetes."

Devaux, Marion and Franco Sassi. 2011. "Social Inequalities in Obesity and Overweight in 11 OECD Countries." *European Journal of Public Health* 23(3):464–69.

Devaux, Marion and Franco Sassi. 2015. "The Labour Market Impacts of Obesity, Smoking, Alcohol Use and Related Chronic Diseases." *OECD Health Working Papers* (86).

Devaux, Marion and Sabine Vuik. 2019. "The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention, Chapter4 The Relationship between Childhood Obesity and Educational Outcomes." P. 240 in *The Heavy Burden of Obesity*.

Dijk, Wieneke, Sophie Schutte, Edo O. Aarts, Ignace M. C. Janssen, Lydia Afman, and Sander Kersten. 2018. "Regulation of Angiopoietin-like 4 and Lipoprotein Lipase in Human Adipose Tissue." *Journal of Clinical Lipidology* 12(3):773–83.

Dischinger, Ulrich, Caroline Corteville, Christoph Otto, Martin Fassnacht, Florian Seyfried, and Mohammed K. Hankir. 2019. "GLP-1 and PYY3-36 Reduce High-Fat Food Preference Additively after Roux-En-Y Gastric Bypass in Diet-Induced Obese Rats." *Surgery for Obesity and Related Diseases* 15(9):1483–92.

Dockray, Graham J. 2014. "Gastrointestinal Hormones and the Dialogue between Gut and Brain." *Journal of Physiology* 592(14):2927–41.

Drover, Victor A., Mohammad Ajmal, Fatiha Nassir, Nicholas O. Davidson, Andromeda M. Nauli, Daisy Sahoo, Patrick Tso, and Nada A. Abumrad. 2005. "CD36 Deficiency Impairs Intestinal Lipid Secretion and Clearance of Chylomicrons from the Blood." *The Journal of Clinical Investigation* 115(5).

Drover, Victor A., David V. Nguyen, Claire C. Bastie, Yolanda F. Darlington, Nada A. Abumrad, Jeffrey E. Pessin, Erwin London, Daisy Sahoo, and Michael C. Phillips. 2008. "CD36 Mediates Both Cellular Uptake of Very Long Chain Fatty Acids and Their Intestinal Absorption in Mice." *Journal of Biological Chemistry* 283(19):13108–15.

Duheron, Vincent, Mathieu Moreau, Bertrand Collin, Wahib Sali, Claire Bernhard, Christine Goze, Thomas Gautier, Jean Paul Pais De Barros, Valérie Deckert, Françis Brunotte, Laurent Lagrost, and Franck Denat. 2014. "Dual Labeling of Lipopolysaccharides for SPECT-CT Imaging and Fluorescence Microscopy." *ACS Chemical Biology* 9(3):656–62.

EFSA. 2010. *Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Fats, Including Saturated Fatty Acids, Polyunsaturated Fatty Acids, Monounsaturated Fatty Acids, Trans Fatty Acids, and Cholesterol*. Vol. 8.

El-Yassimi, Abdelghani, Aziz Hichami, Philippe Besnard, and Naim Akhtar Khan. 2008. "Linoleic Acid Induces Calcium Signaling, Src Kinase Phosphorylation, and Neurotransmitter Release in Mouse CD36-Positive Gustatory Cells." *Journal of Biological Chemistry* 283(19):12949–59.

Elliot, John G., Graham M. Donovan, Kimberley C. W. Wang, Francis H. Y. Green, Alan L. James, and Peter B. Noble. 2019. "Fatty Airways: Implications for Obstructive Disease." *European Respiratory Journal* 54(6):1–10.

Ensembl.org. n.d. "CD36 (ENSG00000092969) - Homo Sapiens - Summary." Retrieved April 20, 2020 (http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?g=ENSG00000092969;r=1:218345336-218444619).

Escudié, Frédéric, Lucas Auer, Maria Bernard, Mahendra Mariadassou, Laurent Cauquil, Katia Vidal, Sarah Maman, Guillermina Hernandez-Raquet, Sylvie Combes, and Géraldine Pascal. 2018. "FROGS: Find, Rapidly, OTUs with Galaxy Solution." *Bioinformatics* 34(8):1287–94.

Even, P. C. and N. A. Nadkarni. 2012. "Indirect Calorimetry in Laboratory Mice and Rats: Principles, Practical Considerations, Interpretation and Perspectives." *AJP: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 303(5):R459–76.

Ezanno, Hélène, Erwan Beauchamp, Fanny Lemarié, Philippe Legrand, and Vincent Rioux. 2013. "L'acylation Des Protéines : Une Fonction Cellulaire Importante Des Acides Gras Saturés." *Nutrition*

Clinique et Metabolisme 27(1):10–19.

Faggioni, Raffaella, Giamila Fantuzzi, Cem Gabay, Arthur Moser, Charles A. Dinarello, Kenneth R. Feingold, and Carl Grunfeld. 1999. "Leptin Deficiency Enhances Sensitivity to Endotoxin-Induced Lethality." *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 276(1 45-1).

Fang, Yuan, Zhi Yong Shen, Yi Zhi Zhan, Xiao Chuang Feng, Ke Li Chen, Yong Sheng Li, Hai Jun Deng, Su Ming Pan, De Hua Wu, and Yi Ding. 2019. "CD36 Inhibits β-Catenin/c-Myc-Mediated Glycolysis through Ubiquitination of GPC4 to Repress Colorectal Tumorigenesis." *Nature Communications* 10(1):1–16.

Fanning, Alan S., Brian J. Jameson, Lynne A. Jesaitis, and James Melvin Anderson. 1998. "The Tight Junction Protein ZO-1 Establishes a Link between the Transmembrane Protein Occludin and the Actin Cytoskeleton." *Journal of Biological Chemistry* 273(45):29745–53.

Fao.org. n.d. "FAOSTAT." Retrieved October 21, 2020 (http://www.fao.org/faostat/en/#data/FBS).

FAO/WHO. 2010. *Food and Agriculture Organization of the United Nations Fats and Fatty Acids in Human Nutrition*.

Farr, Susan A., Kelvin A. Yamada, D. Allan Butterfield, H. Mohammad Abdul, Lin Xu, Nicole E. Miller, William A. Banks, and John E. Morley. 2008. "Obesity and Hypertriglyceridemia Produce Cognitive Impairment." *Endocrinology* 149(5):2628–36.

Fattore, Elena and Roberto Fanelli. 2013. "Palm Oil and Palmitic Acid: A Review on Cardiovascular Effects and Carcinogenicity." *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 64(5):648–59.

Faucher, Pauline and Christine Poitou. 2016. "Physiopathologie de l'obésité." *Revue Du Rhumatisme Monographies* 83(1):6–12.

Febbraio, Maria, Nada A. Abumrad, David P. Hajjar, Kavita Sharma, Wanli Cheng, S. Frieda A. Pearce, and Roy L. Silverstein. 1999. "A Null Mutation in Murine CD36 Reveals an Important Role in Fatty Acid and Lipoprotein Metabolism." *Journal of Biological Chemistry* 274(27):19055–62.

Fernandez-Ruiz, Elena, Angel L. Aarmesilla, Francisco Sanchez-Madrid, and Miguel A. Vega. 1993. "Gene Encoding the Collagen Type I and Thrombospondin Receptor CD36 Is Located on Chromosome 7q11.2." *Genomics*.

Ferraris, R. P. and R. R. Vinnakota. 1995. "Intestinal Nutrient Transport in Genetically Obese Mice." *The American Journal of Clinical Nutrition* 62(3):540–46.

Le Foll, Christelle. 2019. "Hypothalamic Fatty Acids and Ketone Bodies Sensing and Role of FAT/CD36 in the Regulation of Food Intake." *Frontiers in Physiology* 10(August):1–13.

Le Foll, Christelle, Ambrose Dunn-Meynell, Serguei Musatov, Christophe Magnan, and Barry E. Levin. 2013. "FAT/CD36: A Major Regulator of Neuronal Fatty Acid Sensing and Energy Homeostasis in Rats and Mice." *Diabetes* 62(8):2709–16.

Le Foll, Christelle, Boman G. Irani, Christophe Magnan, Ambrose A. Dunn-Meynell, and Barry E. Levin. 2009. "Characteristics and Mechanisms of Hypothalamic Neuronal Fatty Acid Sensing." *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 297(3):655–64.

Frank, Daniel N., Elise S. Bales, Jenifer Monks, Matthew J. Jackman, Paul S. MacLean, Diana Ir, Charles E. Robertson, David J. Orlicky, and James L. McManaman. 2015. "Perilipin-2 Modulates Lipid Absorption and Microbiome Responses in the Mouse Intestine" edited by F. Blachier. *PLoS ONE* 10(7):1–19.

Fraser, Robin, Bruce R. Dobbs, and George W. T. Rogers. 1995. "Lipoproteins and the Liver Sieve: The Role of the Fenestrated Sinusoidal Endothelium in Lipoprotein Metabolism, Atherosclerosis, and Cirrhosis." *Hepatology* 21(3):863–74.

Fried, S. K., C. D. Russell, N. L. Grauso, and R. E. Brolin. 1993. "Lipoprotein Lipase Regulation by Insulin and Glucocorticoid in Subcutaneous and Omental Adipose Tissues of Obese Women and Men." *Journal of Clinical Investigation* 92(5):2191–98.

Gaillard, Dany, Fabienne Laugerette, Nicolas Darcel, Abdelghani El-Yassimi, Patricia Passilly-Degrace, Aziz Hichami, Naim Akhtar Khan, Jean Pierre Montmayeur, and Philippe Besnard. 2008. "The Gustatory Pathway Is Involved in CD36-Mediated Orosensory Perception of Long-Chain Fatty Acids in the Mouse." *FASEB Journal* 22(5):1458–68.

Le Gall, Maude, Sophie Thenet, Doriane Aguanno, Anne Charlotte Jarry, Laurent Genser, Lara Ribeiro-Parenti, Francisca Joly, Severine Ledoux, Andre Bado, and Johanne Le Beyec. 2019. "Intestinal Plasticity in Response to Nutrition and Gastrointestinal Surgery." *Nutrition Reviews* 77(3):129–43.

Gallier, Sophie, Shane M. Rutherfurd, Paul J. Moughan, and Harjinder Singh. 2014. "Effect of Food Matrix Microstructure on Stomach Emptying Rate and Apparent Ileal Fatty Acid Digestibility of Almond

Lipids." *Food and Function* 5(10):2410–19.

Garaulet, Marta and Purificación Gómez-Abellán. 2014. "Timing of Food Intake and Obesity: A Novel Association." *Physiology and Behavior* 134(C):44–50.

Garrett, Wendy S., Jeffrey I. Gordon, and Laurie H. Glimcher. 2010. "Homeostasis and Inflammation in the Intestine." *Cell*.

Gautier, Thomas, Alexis Klein, Valérie Deckert, Catherine Desrumaux, Nicolas Ogier, Anne Laure Sberna, Catherine Paul, Naig Le Guern, Anne Athias, Thomas Montange, Serge Monier, Françoise Piard, Xian Cheng Jiang, David Masson, and Laurent Lagrost. 2008. "Effect of Plasma Phospholipid Transfer Protein Deficiency on Lethal Endotoxemia in Mice." *Journal of Biological Chemistry* 283(27):18702–10.

Gebhart, C. J., S. M. Barns, S. McOrist, G. F. Lin, and G. H. K. Lawson. 1993. "Ileal Symbiont Intracellularis, an Obligate Intracellular Bacterium of Porcine Intestines Showing a Relationship to Desulfovibrio Species." *International Journal of Systematic Bacteriology* 43(3):533–38.

Genser, Laurent, Doriane Aguanno, Hédi A. Soula, Liping Dong, Laurence Trystram, Karen Assmann, Joe-Elie Salem, Jean-Christophe Vaillant, Jean-Michel Oppert, Fabienne Laugerette, Marie-Caroline Michalski, Philippe Wind, Monique Rousset, Edith Brot-Laroche, Armelle Leturque, Karine Clément, Sophie Thenet, and Christine Poitou. 2018. "Increased Jejunal Permeability in Human Obesity Is Revealed by a Lipid Challenge and Is Linked to Inflammation and Type 2 Diabetes." *The Journal of Pathology*.

Gerbe, François, Catherine Legraverend, and Philippe Jay. 2012. "The Intestinal Epithelium Tuft Cells: Specification and Function." *Cellular and Molecular Life Sciences* 69(17):2907–17.

Ghosh, Sanjoy, Daniella DeCoffe, Kirsty Brown, Ethendhar Rajendiran, Mehrbod Estaki, Chuanbin Dai, Ashley Yip, and Deanna L. Gibson. 2013. "Fish Oil Attenuates Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid-Induced Dysbiosis and Infectious Colitis but Impairs LPS Dephosphorylation Activity Causing Sepsis." *PLoS ONE* 8(2).

Ghoshal, Sarbani, Jassir Witta, Jian Zhong, Willem de Villiers, and Erik Eckhardt. 2009. "Chylomicrons Promote Intestinal Absorption of Lipopolysaccharides." *Journal of Lipid Research* 50(1):90–97.

Gimeno, Ruth E., David J. Hirsch, Sandhya Punreddy, Ying Sun, Angelica M. Ortegon, Hui Wu, Tom Daniels, Alain Stricker-Krongrad, Harvey F. Lodish, and Andreas Stahl. 2003. "Targeted Deletion of Fatty Acid Transport Protein-4 Results in Early Embryonic Lethality." *The Journal of Biological Chemistry* 278(49):49512–16.

De Giorgi, Sara, Vanessa Campos, Leonie Egli, Ulrike Toepel, Guillaume Carrel, Bertrand Cariou, Dominique Rainteau, Philippe Schneiter, Luc Tappy, and Vittorio Giusti. 2015. "Long-Term Effects of Roux-En-Y Gastric Bypass on Postprandial Plasma Lipid and Bile Acids Kinetics in Female Non Diabetic Subjects: A Cross-Sectional Pilot Study." *Clinical Nutrition* 34:911–17.

Glatz, Jan F. C. and Joost J. F. P. Luiken. 2018. "Dynamic Role of the Transmembrane Glycoprotein CD36 (SR-B2) in Cellular Fatty Acid Uptake and Utilization Thematic Review Series." *Journal of Lipid Research* 59.

Goldberg, Ira J. 1996. "Lipoprotein Lipase and Lipolysis: Central Roles in Lipoprotein Metabolism and Atherogenesis." *Journal of Lipid Research* 37(4):693–707.

Gomez-Diaz, Carolina, Benoîte Bargeton, Liliane Abuin, Natalia Bukar, Jaime H. Reina, Tudor Bartoi, Marion Graf, Huy Ong, Maximilian H. Ulbrich, Jean Francois Masson, and Richard Benton. 2016. "A CD36 Ectodomain Mediates Insect Pheromone Detection via a Putative Tunnelling Mechanism." *Nature Communications* 7.

Goudriaan, Jeltje R., Marion A. M. Den Boer, Patrick C. N. Rensen, Maria Febbraio, Folkert Kuipers, Johannes A. Romijn, Louis M. Havekes, and Peter J. Voshol. 2005. "CD36 Deficiency in Mice Impairs Lipoprotein Lipase-Mediated Triglyceride Clearance." *Journal of Lipid Research* 46(10):2175–81.

Goudriaan, Jeltje R., Vivian E. H. Dahlmans, Maria Febbraio, Bas Teusink, Johannes A. Romijn, Louis M. Havekes, and Peter J. Voshol. 2002. "Intestinal Lipid Absorption Is Not Affected in CD36 Deficient Mice." *Molecular and Cellular Biochemistry* 239(1–2):199–202.

Goulbourne, Chris N., Peter Gin, Angelica Tatar, Chika Nobumori, Andreas Hoenger, Haibo Jiang, Chris R. M. Grovenor, Oludotun Adeyo, Jeffrey D. Esko, Ira J. Goldberg, Karen Reue, Peter Tontonoz, André Bensadoun, Anne P. Beigneux, Stephen G. Young, and Loren G. Fong. 2014. "The GPIHBP1-LPL Complex Is Responsible for the Margination of Triglyceride-Rich Lipoproteins in Capillaries." *Cell Metabolism* 19(5):849–60.

Gregor, Margaret F. and Gökhan S. Hotamisligil. 2011. "Inflammatory Mechanisms in Obesity." *Annual Review of Immunology* 29(1):415–45.

Gribble, Fiona M. and Frank Reimann. 2019. "Function and Mechanisms of Enteroendocrine Cells and Gut Hormones in Metabolism." *Nature Reviews Endocrinology* 15(4):226–37.

Gruppen, Eke G., Sander Kersten, and Robin P. F. Dullaart. 2018. "Plasma Angiopoietin-like 4 Is Related to Phospholipid Transfer Protein Activity in Diabetic and Non-Diabetic Subjects: Role of Enhanced Low Grade Inflammation." *Lipids in Health and Disease* 17(1):60.

Guerre-Millo, Michèle, Philippe Gervois, Eric Raspé, Lise Madsen, Philippe Poulain, Bruno Derudas, Jean-Marc Herbert, Deborah AWinegar, Timothy M. Willson, Jean-Charles Fruchart, Rolf KBerge, Bart Staels, and Bart U. Staels. 2000. *PPARa Activators Improve Insulin Sensitivity and Reduce Adiposity*. JBC Papers in Press.

Guijarro, Ana, Jin Fu, Giuseppe Astarita, and Daniele Piomelli. 2010. "CD36 Gene Deletion Decreases Oleoylethanolamide Levels in Small Intestine of Free-Feeding Mice." *Pharmacological Research* 61(1):27–33.

Guo, Shuhong, Rana Al-Sadi, Hamid M. Said, and Thomas Y. Ma. 2013. "Lipopolysaccharide Causes an Increase in Intestinal Tight Junction Permeability in Vitro and in Vivo by Inducing Enterocyte Membrane Expression and Localization of TLR-4 and CD14." *American Journal of Pathology* 182(2):375–87.

Guy-grand, B. J. P. 1987. "A New Approach to the Treatment of Obesity." *Annals New York Academy of Sciences*.

Hajri, Tahar, Angela M. Hall, Dalan R. Jensen, Terri A. Pietka, Victor A. Drover, Huan Tao, Robert Eckel, and Nada A. Abumrad. 2007. "CD36-Facilitated Fatty Acid Uptake Inhibits Leptin Production and Signaling in Adipose Tissue." *Diabetes* 56(7):1872–80.

Halton, Thomas L., Walter C. Willett, Simin Liu, JoAnn E. Manson, Christine M. Albert, Kathryn Rexrode, Frank B. Hu, and Epidemiology Wcw. 2006. *Low-Carbohydrate-Diet Score and the Risk of Coronary Heart Disease in Women A BS TR AC T*. Vol. 355.

Hamilton, James A. 2007. "New Insights into the Roles of Proteins and Lipids in Membrane Transport of Fatty Acids." *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 77:355–61.

Hansen, Carl Frederik, Marco Bueter, Nadine Theis, Thomas Lutz, Sarah Paulsen, Louise S. Dalbøge, Niels Vrang, and Jacob Jelsing. 2013. "Hypertrophy Dependent Doubling of L-Cells in Roux-En-Y Gastric Bypass Operated Rats." *PLoS ONE* 8(6).

Harayama, Takeshi and Howard Riezman. 2018. "Understanding the Diversity of Membrane Lipid Composition." *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 19(5):281–96.

Harmon, Caroll M., Paul Luce, and Nada A. Abumrad. 1992. "Labelling of an 88 KDa Adipocyte Membrane Protein by Sulpho- N -Succinimidyl Long-Chain Fatty Acids: Inhibition of Fatty Acid Transport." *Biochemical Society Transactions* 20(4):811–13.

Harris, H. W., C. Grunfeld, K. R. Feingold, T. E. Read, J. P. Kane, A. L. Jones, E. B. Eichbaum, G. F. Bland, and J. H. Rapp. 1993. "Chylomicrons Alter the Fate of Endotoxin, Decreasing Tumor Necrosis Factor Release and Preventing Death." *The Journal of Clinical Investigation* 91(3):1028–34.

HAS. 2009. "Obésité : Prise En Charge Chirurgicale Chez l'adulte." Retrieved August 12, 2020 (https://www.has-sante.fr/jcms/c_765529/fr/obesite-prise-en-charge-chirurgicale-chez-l-adulte).

HAS. 2012. "Haute Autorité de Santé - Surpoids et Obésité de l'adulte : Prise En Charge Médicale de Premier Recours." Retrieved March 21, 2020 (https://www.has-sante.fr/jcms/c_964938/fr/surpoids-et-obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-medicale-de-premier-recours#toc_1_10).

Hathaway, L. J. and J. P. Kraehenbuhl. 2000. "The Role of M Cells in Mucosal Immunity." *Cellular and Molecular Life Sciences* 57(2):323–32.

Hayashi, F., H. Takimoto, K. Yoshita, and N. Yoshiike. 2006. "Perceived Body Size and Desire for Thinness of Young Japanese Women: A Population-Based Survey." *The British Journal of Nutrition* 96(6):1154–62.

Hayashi, H., K. Fujimoto, J. A. Cardelli, D. F. Nutting, S. Bergstedt, and P. Tso. 1990. "Fat Feeding Increases Size, but Not Number, of Chylomicrons Produced by Small Intestine." *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 259(5 22-5):G709-19.

Heiker, John T., Anne Kunath, Joanna Kosacka, Gesine Flehmig, Anja Knigge, Matthias Kern, Michael Stumvoll, Peter Kovacs, Matthias Blüher, and Nora Klöting. 2014. "Identification of Genetic Loci Associated with Different Responses to High-Fat Diet-Induced Obesity in C57BL/6N and C57BL/6J Substrains." *Physiological Genomics* 46(11):377–84.

Helander, Herbert F. and Lars Fändriks. 2014. "Surface Area of the Digestive Tract-Revisited." *Scandinavian*

Journal of Gastroenterology 49(6):681–89.

Hernández-García, Javier, Diana Navas-Carrillo, and Esteban Orenes-Piñero. 2020. "Alterations of Circadian Rhythms and Their Impact on Obesity, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Diseases." *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 60(6):1038–47.

Herrera, Blanca M., Sarah Keildson, and Cecilia M. Lindgren. 2011. "Genetics and Epigenetics of Obesity." *Maturitas* 69(1):41–49.

Hersoug, Lars-Georg, Peter Møller, and Steffen Loft. 2018. "Role of Microbiota-Derived Lipopolysaccharide in Adipose Tissue Inflammation, Adipocyte Size and Pyroptosis during Obesity." *Nutrition Research Reviews* 1–11.

Hoebe, Kasper, Philippe Georgel, Sophie Rutschmann, Xin Du, Suzanne Mudd, Karine Crozat, Sosathya Sovath, Louis Shamel, Thomas Hartung, Ulrich Zähringer, and Bruce Beutler. 2005. "CD36 Is a Sensor of Diacylglycerides." *Nature* 433(7025):523–27.

Hoffstedt, J., E. Arner, H. Wahrenberg, D. P. Andersson, V. Qvisth, P. Löfgren, M. Rydén, A. Thörne, M. Wirén, M. Palmér, A. Thorell, E. Toft, and P. Arner. 2010. "Regional Impact of Adipose Tissue Morphology on the Metabolic Profile in Morbid Obesity." *Diabetologia* 53(12):2496–2503.

Hooper, Lora V. 2015. "Epithelial Cell Contributions to Intestinal Immunity." Pp. 129–72 in *Advances in Immunology*. Vol. 126.

Hsieh, Joanne, Christine Longuet, Adriano Maida, Jasmine Bahrami, Elaine Xu, Christopher L. Baker, Patricia L. Brubaker, Daniel J. Drucker, and Khosrow Adeli. 2009. "Glucagon-Like Peptide-2 Increases Intestinal Lipid Absorption and Chylomicron Production via CD36." *Gastroenterology* 137(3):997-1005.e4.

Hulbert, A. J., N. Turner, L. H. Storlien, and P. L. Else. 2005. "Dietary Fats and Membrane Function: Implications for Metabolism and Disease." *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society* 80(1):155–69.

Hung, Yu-Han, Alicia L. Carreiro, and Kimberly K. Buhman. 2017. "Dgat1 and Dgat2 Regulate Enterocyte Triacylglycerol Distribution and Alter Proteins Associated with Cytoplasmic Lipid Droplets in Response to Dietary Fat." *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular and Cell Biology of Lipids* 1862(6):600–614.

Hussain, M. Mahmood. 2014. "Intestinal Lipid Absorption and Lipoprotein Formation." *Current Opinion in Lipidology*.

Hussain, M. Mahmood, Niels Nijstad, and Lisa Franceschini. 2011. "Regulation of Microsomal Triglyceride Transfer Protein." *Clinical Lipidology* 6(3):293–303.

Ibrahimi, Azeddine, Arend Bonen, W. Dennis Blinn, Tahar Hajri, Xin Li, Kai Zhong, Roger Cameron, and Nada A. Abumrad. 1999. "Muscle-Specific Overexpression of FAT/CD36 Enhances Fatty Acid Oxidation by Contracting Muscle, Reduces Plasma Triglycerides and Fatty Acids, and Increases Plasma Glucose and Insulin." *Journal of Biological Chemistry* 274(38):26761–66.

Ibrahimi, Azeddine, Zeina Sfeir, Hengameh Magharaie, Ez-Zoubir Amrit, Paul Grimaldit, Nada A. Abumrad, and Charles R. Park. 1996. *Expression of the CD36 Homolog (FAT) in Fibroblast Cells: Effects on Fatty Acid Transport*. Vol. 93.

Igarashi, Miki, Miku Morimoto, Asuka Suto, Akiho Nakatani, Tetsuhiko Hayakawa, Kenjirou Hara, and Ikuo Kimura. 2020. "Synthetic Dietary Inulin, Fuji FF, Delays Development of Diet-Induced Obesity by Improving Gut Microbiota Profiles and Increasing Short-Chain Fatty Acid Production." *PeerJ* 2020(4).

Ismail, Sophia Rasheeqa, Siti Khuzaimah Maarof, Syazwani Siedar Ali, and Azizan Ali. 2018. "Systematic Review of Palm Oil Consumption and the Risk of Cardiovascular Disease." *PLoS ONE* 13(2):1–16.

Jackson, Kim G., Antonios Zampelas, Jacqueline M. E. Knapper, Helen M. Roche, Michael J. Gibney, Anthony Kafatos, Barry J. Gould, John W. Wright, and Christine M. Williams. 2000. "Differences in Glucose-Dependent Insulinotrophic Polypeptide Hormone and Hepatic Lipase in Subjects of Southern and Northern Europe: Implications for Postprandial Lipemia." *American Journal of Clinical Nutrition* 71(1):13–20.

Jacouton, E., N. Mach, J. Cadiou, N. Lapaque, K. Clement, J. Dore, J. E. van Hylckama Vlieg, T. Smokvina, and H. M. Blottiere. 2015. "Lactobacillus Rhamnosus CNCMI-4317 Modulates Fiaf/Angptl4 in Intestinal Epithelial Cells and Circulating Level in Mice." *PLoS One* 10(10):e0138880.

Jakulj, Lily, Theo H. van Dijk, Jan Freark de Boer, Ruud S. Kootte, Marleen Schonewille, Yared Paalvast, Theo Boer, Vincent W. Bloks, Renze Boverhof, Max Nieuwdorp, Ulrich H. W. Beuers, Erik S. G. Stroes, and Albert K. Groen. 2016. "Transintestinal Cholesterol Transport Is Active in Mice and

Humans and Controls Ezetimibe-Induced Fecal Neutral Sterol Excretion." *Cell Metabolism* 24(6):783–94.

Janssen, Aafke W. F. and Sander Kersten. 2017. "Potential Mediators Linking Gut Bacteria to Metabolic Health: A Critical View." *Journal of Physiology* 595(2):477–87.

Jay, Anthony G., Jeffrey R. Simard, Nasi Huang, and James A. Hamilton. 2020. "SSO and Other Inhibitors of Putative Fatty Acid (FA) Transport Do Not Affect FA Transport but Disrupt FA Metabolism." *Journal of Lipid Research* jlr.RA120000648.

Jegatheesan, Prasanthi, Kévin Seyssel, Nathalie Stefanoni, Valentine Rey, Philippe Schneiter, Vittorio Giusti, Virgile Lecoultre, and Luc Tappy. 2020. "Effects of Gastric Bypass Surgery on Postprandial Gut and Systemic Lipid Handling." *Clinical Nutrition ESPEN* 35:95–102.

Ji, Yong, Yasuhisa Sakata, and Patrick Tso. 2011. "Nutrient-Induced Inflammation in the Intestine." *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 315–21.

Jian, Ching, Panu Luukkonen, Sanja Sädevirta, Hannele Yki-Järvinen, and Anne Salonen. 2020. "Impact of Short-Term Overfeeding of Saturated or Unsaturated Fat or Sugars on the Gut Microbiota in Relation to Liver Fat in Obese and Overweight Adults." *Clinical Nutrition* (xxxx):1–10.

Jiang, Haibo, Cuiwen He, Loren G. Fong, and Stephen G. Young. 2020. *Images in Lipid Research : The Fatty Acids from LPL-Mediated Processing of Triglyceride-Rich Lipoproteins Are Taken up Rapidly by Cardiomyocytes*.

Jong, Miek C., Marten H. Hofker, and Louis M. Havekes. 1999. "Role of ApoCs in Lipoprotein Metabolism." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 19(3):472 LP – 484.

Kadouh, Hoda, Victor Chedid, Houssam Halawi, Duane D. Burton, Matthew M. Clark, Disha Khemani, Adrian Vella, Andres Acosta, and Michael Camilleri. 2020. "GLP-1 Analog Modulates Appetite, Taste Preference, Gut Hormones, and Regional Body Fat Stores in Adults with Obesity." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 105(5).

Kagan, Jonathan C. and Tiffany Horng. 2013. "NLRP3 Inflammasome Activation: CD36 Serves Double Duty." *Nature Immunology* 14(8):772–74.

Kallio, K. A. Elis., Kåre Buhlin, Matti Jauhiainen, Ritva Keva, Anita M. Tuomainen, Björn Klinge, Anders Gustafsson, and Pirkko J. Pussinen. 2008. "Lipopolysaccharide Associates with Pro-Atherogenic Lipoproteins in Periodontitis Patients." *Innate Immunity* 14(4):247–53.

Kersten, Sander. 2017. "Triglyceride Metabolism under Attack." *Cell Metabolism* 25(6):1209–10.

Khan, Amira S., Russell Keast, and Naim A. Khan. 2020. "Preference for Dietary Fat: From Detection to Disease." *Progress in Lipid Research* 104265.

Kim, Kye Young, Mark V. Stevens, M. Hasina Akter, Sarah E. Rusk, Robert J. Huang, Alexandra Cohen, Audrey Noguchi, Danielle Springer, Alexander V. Bocharov, Tomas L. Eggerman, Der Fen Suen, Richard J. Youle, Marcelo Amar, Alan T. Remaley, and Michael N. Sack. 2011. "Parkin Is a Lipid-Responsive Regulator of Fat Uptake in Mice and Mutant Human Cells." *Journal of Clinical Investigation* 121(9):3701–12.

Klöting, Nora, Mathias Fasshauer, Arne Dietrich, Peter Kovacs, Michael R. Schön, Matthias Kern, Michael Stumvoll, and Matthias Blüher. 2010. "Insulin-Sensitive Obesity." *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 299(3):E506-15.

Ko, Chih Wei, Jie Qu, Dennis D. Black, and Patrick Tso. 2020. "Regulation of Intestinal Lipid Metabolism: Current Concepts and Relevance to Disease." *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 17(3):169–83.

Kohan, Alison B., Fei Wang, Xiaoming Li, Suzanne Bradshaw, Qing Yang, Jody L. Caldwell, Tera M. Bullock, and Patrick Tso. 2011. "Apolipoprotein A-IV Regulates Chylomicron Metabolism-Mechanism and Function." *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 302(6):G628-36.

Kohan, Alison B., Fei Wang, Xiaoming Li, Abbey E. Vandersall, Sarah Huesman, Min Xu, Qing Yang, Danwen Lou, and Patrick Tso. 2013. "Is Apolipoprotein A-IV Rate Limiting in the Intestinal Transport and Absorption of Triglyceride?" *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 304(12):G1128-35.

Kohro, Takahide, Yuji Furui, Naohiro Mitsutake, Ryo Fujii, Hiroyuki Morita, Shinya Oku, Kazuhiko Ohe, and Ryozo Nagai. 2008. "The Japanese National Health Screening and Intervention Program Aimed at Preventing Worsening of the Metabolic Syndrome." *International Heart Journal* 49(2):193–203.

Kondo, Hidehiko, Yoshihiko Minegishi, Yumiko Komine, Takuya Mori, Ichiro Matsumoto, Keiko Abe, Ichiro Tokimitsu, Tadashi Hase, Takatoshi Murase, and Kondo Hidehiko. 2006. "Differential Regulation of Intestinal Lipid Metabolism-Related Genes in Obesity-Resistant A/J vs. Obesity-Prone

C57BL/6J Mice."

Koonen, Debby P. Y., Miranda M. Y. Sung, Cindy K. C. Kao, Vernon W. Dolinsky, Timothy R. Koves, Olga Ilkayeva, René L. Jacobs, Dennis E. Vance, Peter E. Light, Deborah M. Muoio, Maria Febbraio, and Jason R. B. Dyck. 2010. "Alterations in Skeletal Muscle Fatty Acid Handling Predisposes Middle-Aged Mice to Diet-Induced Insulin Resistance." *Diabetes* 59(6):1366–75.

Kopelman, P., S. A. Jebb, and B. Butland. 2007. "Executive Summary: Foresight 'tackling Obesities: Future Choices' Project." *Obesity Reviews* 8(SUPPL. 1).

Kristensen, Kristian K., Søren Roi Midtgaard, Simon Mysling, Oleg Kovrov, Lars Bo Hansen, Nicholas Skar-Gislinge, Anne P. Beigneux, Birthe B. Kragelund, Gunilla Olivecrona, Stephen G. Young, Thomas J. D. Jørgensen, Loren G. Fong, and Michael Ploug. 2018. "A Disordered Acidic Domain in GPIHBP1 Harboring a Sulfated Tyrosine Regulates Lipoprotein Lipase." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 115(26):E6020–29.

Kronenberg, Florian, Markus Stühlinger, Evi Trenkwalder, F. S. Geethanjali, Otmar Pachinger, Arnold Von Eckardstein, and Hans Dieplinger. 2000. "Low Apolipoprotein A-IV Plasma Concentrations in Men with Coronary Artery Disease." *Journal of the American College of Cardiology* 36(3):751–57.

Kuda, Ondrej, Terri A. Pietka, Zuzana Demianova, Eva Kudova, Josef Cvacka, Jan Kopecky, and Nada A. Abumrad. 2013. "Sulfo-N-Succinimidyl Oleate (SSO) Inhibits Fatty Acid Uptake and Signaling for Intracellular Calcium via Binding CD36 Lysine 164: SSO Also Inhibits Oxidized Low Density Lipoprotein Uptake by Macrophages." *Journal of Biological Chemistry* 288(22):15547–55.

Kuzawa, Christopher W. 1998. "Adipose Tissue in Human Infancy and Childhood: An Evolutionary Perspective." Pp. 177–209 in *American Journal of Physical Anthropology*. Vol. 107.

Kvietys, PR, RD Specian, MB Grisham, and P. Tso. 1991. "Jejunal Mucosal Injury and Restitution: Role of Hydrolytic Products of Food Digestion." *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 16(4):396–97.

Laugerette, Fabienne, Jean Pierre Furet, Cyrille Debard, Patricia Daira, Emmanuelle Loizon, Alain Géloën, Christophe O. Soulage, Claire Simonet, Jennifer Lefils-Lacourtablaise, Nathalie Bernoud-Hubac, Jacques Bodennec, Noël Peretti, Hubert Vidal, and Marie Caroline Michalski. 2012. "Oil Composition of High-Fat Diet Affects Metabolic Inflammation Differently in Connection with Endotoxin Receptors in Mice." *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 302(3):374–86.

Laugerette, Fabienne, Patricia Passilly-Degrace, Bruno Patris, Isabelle Niot, Maria Febbraio, Jean-Pierre Montmayeur, and Philippe Besnard. 2005. "CD36 Involvement in Orosensory Detection of Dietary Lipids, Spontaneous Fat Preference, and Digestive Secretions." *The Journal of Clinical Investigation* 115(11):3177–84.

Laugerette, Fabienne, Cécile Vors, Alain Géloën, Marie Agnès Chauvin, Christophe Soulage, Stéphanie Lambert-Porcheron, Noël Peretti, Maud Alligier, Rémy Burcelin, Martine Laville, Hubert Vidal, and Marie Caroline Michalski. 2011. "Emulsified Lipids Increase Endotoxemia: Possible Role in Early Postprandial Low-Grade Inflammation." *Journal of Nutritional Biochemistry* 22(1):53–59.

Lebrun, Lorène J., Kaatje Lenaerts, Dorien Kiers, Jean-Paul Pais de Barros, Naig Le Guern, Jiri Plesnik, Charles Thomas, Thibaut Bourgeois, Cornelis H. C. Dejong, Matthijs Kox, Inca H. R. Hundscheid, Naim Akhtar Khan, Stéphane Mandard, Valérie Deckert, Peter Pickkers, Daniel J. Drucker, Laurent Lagrost, and Jacques Grober. 2017. "Enteroendocrine L Cells Sense LPS after Gut Barrier Injury to Enhance GLP-1 Secretion." *Cell Reports* 21(5):1160–68.

Lecerf, Jean-Michel. 2009. "Fatty Acids and Cardiovascular Disease."

Lecerf, Jean Michel and Philippe Legrand. 2015. "Les Effets Des Nutriments Dépendent-Ils Des Aliments Qui Les Portent ? L'effet Matrice." *Cahiers de Nutrition et de Dietetique* 50(3):158–64.

Lee, Bonggi, Kyoung Mi Moon, and Choon Young Kim. 2018. "Tight Junction in the Intestinal Epithelium: Its Association with Diseases and Regulation by Phytochemicals." *Journal of Immunology Research* 2018.

Legrand, Philippe. 2013. *New French Nutritional Recommendations for Fatty Acids*.

Lema, Ingrid, João Ricardo Araújo, Nathalie Rolhion, and Sylvie Demignot. 2020. "Jejunum: The Understudied Meeting Place of Dietary Lipids and the Microbiota." *Biochimie* (xxxx).

Lessard, Julie, Sofia Laforest, Mélissa Pelletier, Mathieu Leboeuf, Line Blackburn, and André Tchernof. 2014. "Low Abdominal Subcutaneous Preadipocyte Adipogenesis Is Associated with Visceral Obesity, Visceral Adipocyte Hypertrophy, and a Dysmetabolic State." *Adipocyte* 3(3):197–205.

Levels, J. H. M., J. A. Marquart, P. R. Abraham, A. E. van den Ende, H. O. F. Molhuizen, S. J. H. van Deventer, and J. C. M. Meijers. 2005. "Lipopolysaccharide Is Transferred from High-Density to Low-Density Lipoproteins by Lipopolysaccharide-Binding Protein and Phospholipid Transfer Protein." *Infection and Immunity* 73(4):2321–26.

Ley, Ruth E., Fredrik Bäckhed, Peter Turnbaugh, Catherine A. Lozupone, Robin D. Knight, and Jeffrey I. Gordon. 2005. "Obesity Alters Gut Microbial Ecology." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102(31):11070–75.

Ley, Ruth E., Peter J. Turnbaugh, Samuel Klein, and Jeffrey I. Gordon. 2006. "Human Gut Microbes Associated with Obesity." *Nature Brief Communications* 444:1022–23.

Li, Yanchun, Zhongyang Lu, Ji Hyun Ru, Maria F. Lopes-Virella, Timothy J. Lyons, and Yan Huang. 2018. "Saturated Fatty Acid Combined with Lipopolysaccharide Stimulates a Strong Inflammatory Response in Hepatocytes in Vivo and in Vitro." *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 315(5):E745–57.

Li, Yongguo, Katharina Schnabl, Sarah Madeleine Gabler, Monja Willershäuser, Josefine Reber, Angelos Karlas, Sanna Laurila, Minna Lahesmaa, Mueez u Din, Andrea Bast-Habersbrunner, Kirsi A. Virtanen, Tobias Fromme, Florian Bolze, Libbey S. O'Farrell, Jorge Alsina-Fernandez, Tamer Coskun, Vasilis Ntziachristos, Pirjo Nuutila, and Martin Klingenspor. 2018. "Secretin-Activated Brown Fat Mediates Prandial Thermogenesis to Induce Satiation." *Cell*.

Lin, M. C. M., C. Arbeeny, K. Bergquist, B. Kienzle, D. A. Gordon, and J. R. Wetterau. 1994. "Cloning and Regulation of Hamster Microsomal Triglyceride Transfer Protein. The Regulation Is Independent from That of Other Hepatic and Intestinal Proteins Which Participate in the Transport of Fatty Acids and Triglycerides." *Journal of Biological Chemistry* 269(46):29138–45.

Lin, Tzu Lung, Chin Chung Shu, Young Mao Chen, Jang Jih Lu, Ting Shu Wu, Wei Fan Lai, Chi Meng Tzeng, Hsin Chih Lai, and Chia Chen Lu. 2020. "Like Cures Like: Pharmacological Activity of Anti-Inflammatory Lipopolysaccharides From Gut Microbiome." *Frontiers in Pharmacology* 11(April):1–9.

Liu, Haiyang, Yanping Xu, Ying Wang, Shenjie Zhong, Min Wang, Pengyan Lin, Hongyan Li, and Zhenhui Liu. 2017. "Cd36 Is a Candidate Lipid Sensor Involved in the Sensory Detection of Fatty Acid in Zebrafish." *Physiology and Behavior* 182:34–39.

Liu, Jianhui, Wangjun Hao, Zouyan He, Erika Kwek, Yimin Zhao, Hanyue Zhu, Ning Liang, Ka Ying Ma, Lin Lei, Wen Sen He, and Zhen Yu Chen. 2019. "Beneficial Effects of Tea Water Extracts on the Body Weight and Gut Microbiota in C57BL/6J Mice Fed with a High-Fat Diet." *Food and Function* 10(5):2847–60.

Liu, Yang, Ying Huang, Tiemin Liu, Hua Wu, Huxing Cui, and Laurent Gautron. 2016. "Lipopolysacharide Rapidly and Completely Suppresses AgRP Neuron-Mediated Food Intake in Male Mice." *Endocrinology* 157(6):2380–92.

Lluch, Jérôme, Florence Servant, Sandrine Païssé, Carine Valle, Sophie Valière, Claire Kuchly, Gaëlle Vilchez, Cécile Donnadieu, Michael Courtney, Rémy Burcelin, Jacques Amar, Olivier Bouchez, and Benjamin Lelouvier. 2015. "The Characterization of Novel Tissue Microbiota Using an Optimized 16S Metagenomic Sequencing Pipeline." *PLoS ONE* 10(11).

Lobo, M. V. T., L. Huerta, N. Ruiz-Velasco, E. Teixeiro, P. De la Cueva, A. Celdrán, A. Martín-Hidalgo, M. A. Vega, and R. Bragado. 2001. "Localization of the Lipid Receptors CD36 and CLA-1/SR-BI in the Human Gastrointestinal Tract: Towards the Identification of Receptors Mediating the Intestinal Absorption of Dietary Lipids." *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 49(10):1253–60.

Loper, Hillary B., Michael La Sala, Cedrick Dotson, and Nanette Steinle. 2015. "Taste Perception, Associated Hormonal Modulation, and Nutrient Intake." *Nutrition Reviews* 73(2):83–91.

Loubinoux, Julien. 2001. "Les Bactéries Sulfato-Réductrices Humaines : Caractérisation et Pouvoir Pathogène." Université de Lorraine ; Universidade Nova de Lisboa.

Love-Gregory, Latisha and Nada A. Abumrad. 2011. "CD36 Genetics and the Metabolic Complications of Obesity." *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*.

Love-Gregory, Latisha, Aldi T. Kraja, Fiona Allum, Stella Aslibekyan, Åsa K. Hedman, Yanan Duan, Ingrid B. Borecki, Donna K. Arnett, Mark I. McCarthy, Panos Deloukas, Jose M. Ordovas, Paul N. Hopkins, Elin Grundberg, and Nada A. Abumrad. 2016. "Higher Chylomicron Remnants and LDL Particle Numbers Associate with CD36 SNPs and DNA Methylation Sites That Reduce CD36." *Journal of Lipid Research* 57(12):2176–84.

Love-Gregory, Latisha, Richard Sherva, Lingwei Sun, Jon Wasson, Timothy Schappe, Alessandro Doria, D. C. Rao, Steven C. Hunt, Samuel Klein, Rosalind J. Neuman, M. Alan Permutt, and Nada A. Abumrad. 2008. "Variants in the CD36 Gene Associate with the Metabolic Syndrome and High-Density Lipoprotein Cholesterol." *Human Molecular Genetics* 17(11).

Lu, Song, Ying Yao, Xiangying Cheng, Sonya Mitchell, Shuangying Leng, Songmei Meng, James W. Gallagher, Gregory S. Shelness, Gabriel S. Morris, James Mahan, Sharon Frase, Charles M. Mansbach,

Richard B. Weinberg, and Dennis D. Black. 2006. "Overexpression of Apolipoprotein A-IV Enhances Lipid Secretion in IPEC-1 Cells by Increasing Chylomicron Size." *Journal of Biological Chemistry* 281(6):3473–83.

Lu, Van B., Juraj Rievaj, Elisabeth A. O'Flaherty, Christopher A. Smith, Ramona Pais, Luke A. Pattison, Gwen Tolhurst, Andrew B. Leiter, David C. Bulmer, Fiona M. Gribble, and Frank Reimann. 2019. "Adenosine Triphosphate Is Co-Secreted with Glucagon-like Peptide-1 to Modulate Intestinal Enterocytes and Afferent Neurons." *Nature Communications* 10(1).

Luche, Elodie, Béatrice Cousin, Lucile Garidou, Matteo Serino, Aurélie Waget, Corinne Barreau, Mireille André, Philippe Valet, Michael Courtney, Louis Casteilla, and Rémy Burcelin. 2013. "Metabolic Endotoxemia Directly Increases the Proliferation of Adipocyte Precursors at the Onset of Metabolic Diseases through a CD14-Dependent Mechanism." *Molecular Metabolism* 2(3):281–91.

Lundborg, Petter, Paul Nystedt, and Björn Lindgren. 2007. "Getting Ready for the Marriage Market? The Association between Divorce Risks and Investments in Attractive Body Mass among Married Europeans." *Journal of Biosocial Science* 39(4):531–44.

Lundgren, Patrick and Christoph A. Thaiss. 2020. "The Microbiome-Adipose Tissue Axis in Systemic Metabolism." *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* ajpgi.00304.2019.

Lustig, R. H., S. R. Rose, G. A. Burghen, P. Velasquez-Mieyer, D. C. Broome, K. Smith, H. Li, M. M. Hudson, R. L. Heideman, and L. E. Kun. 1999. "Hypothalamic Obesity Caused by Cranial Insult in Children: Altered Glucose and Insulin Dynamics and Reversal by a Somatostatin Agonist." *Journal of Pediatrics* 135(2 I):162–68.

Lustig, Robert H., Laura A. Schmidt, and Claire D. Brindis. 2012. "Public Health: The Toxic Truth about Sugar." *Nature* 482(7383):27–29.

Lynes, Matthew D. and Eric P. Widmaier. 2011. "Involvement of CD36 and Intestinal Alkaline Phosphatases in Fatty Acid Transport in Enterocytes, and the Response to a High-Fat Diet." *Life Sciences* 88(9–10):384–91.

Lynes, Matthew, Sonoko Narisawa, José Luis Millán, and Eric P. Widmaier. 2011. "Interactions between CD36 and Global Intestinal Alkaline Phosphatase in Mouse Small Intestine and Effects of High-Fat Diet." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 301:1738–47.

Madrigal-Ruíz, Perla Monserrat, Rosa Elena Navarro-Hernández, Sandra Luz Ruíz-Quezada, Fernanda Isadora Corona-Meraz, Mónica Vázquez-Del Mercado, Eduardo Gómez-Bañuelos, Jorge Castro-Albarran, Flavio Sandoval-García, Luis Javier Flores-Alvarado, and Beatriz Teresita Martín-Marquez. 2016. "Low CD36 and LOX-1 Levels and CD36 Gene Subexpression Are Associated with Metabolic Dysregulation in Older Individuals with Abdominal Obesity." *Journal of Diabetes Research* 2016.

Magnan, Christophe, Barry E. Levin, and Serge Luquet. 2015. "Brain Lipid Sensing and the Neural Control of Energy Balance." *Molecular and Cellular Endocrinology* 418:3–8.

Magnolo, Lucia, Mohamed Najah, Tatiana Fancello, Enza Di Leo, Elisa Pinotti, Ines Brini, Neji M. Gueddiche, Sebastiano Calandra, Naceur M. Slimene, Patrizia Tarugi, and Fattouma Bourguiba. 2012. "Novel Mutations in SAR1B and MTTP Genes in Tunisian Children with Chylomicron Retention Disease and Abetalipoproteinemia."

Mahawar, Kamal K. and Alistair J. Sharples. 2017. "Contribution of Malabsorption to Weight Loss After Roux-En-Y Gastric Bypass: A Systematic Review." *Obesity Surgery* 27(8):2194–2206.

Mandard, Stéphane, Fokko Zandbergen, Soon Tan Nguan, Pascal Escher, David Patsouris, Wolfgang Koenigt, Robert Kleemann, Arjen Bakker, Frank Veenman, Walter Wahli, Michael Mü, and Sander Kersten. 2004. "The Direct Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Target Fasting-Induced Adipose Factor (FIAF/PGAR/ANGPTL4) Is Present in Blood Plasma as a Truncated Protein That Is Increased by Fenofibrate Treatment* Sté Phane Mandard , Fokko Zandbergen , Nguan Soon." 279.

Mansbach, C. M. and R. Dowell. 2000. *Effect of Increasing Lipid Loads on the Ability of the Endoplasmic Reticulum to Transport Lipid to the Golgi*. Vol. 41.

Mansbach, CM and S. Siddiqi. 2016. "Control of Chylomicron Export from the Intestine." *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 310(9):G659–68.

Mansbach Ii, Charles M. and Shahzad Siddiqi. 2016. "Control of Chylomicron Export from the Intestine." *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 310:659–68.

Mansouri, A. and W. Langhans. 2014. "Enterocyte-Afferent Nerve Interactions in Dietary Fat Sensing." *Diabetes, Obesity and Metabolism* 16:61–67.

Marckmann, P. 1999. "Footprint of Fish: Docosahexaenoic Acid (DHA) in Adipose Tissue." *Nutrition* 15(5):407–8.

Maréchal, Loïze, Maximilien Laviolette, Amélie Rodrigue-Way, Baly Sow, Michèle Brochu, Véronique Caron, and André Tremblay. 2018. "The CD36-PPARγ Pathway in Metabolic Disorders." *International Journal of Molecular Sciences*.

Martin, Céline, Michael Chevrot, Hélène Poirier, Patricia Passilly-Degrace, Isabelle Niot, and Philippe Besnard. 2011. "CD36 as a Lipid Sensor." *Physiology and Behavior*.

Martinez-Guryn, Kristina, Nathaniel Hubert, Katya Frazier, Saskia Urlass, Mark W. Musch, Patricia Ojeda, Joseph F. Pierre, Jun Miyoshi, Timothy J. Sontag, Candace M. Cham, Catherine A. Reardon, Vanessa Leone, and Eugene B. Chang. 2018. "Small Intestine Microbiota Regulate Host Digestive and Absorptive Adaptive Responses to Dietary Lipids." *Cell Host & Microbe* 23(4):458-469.e5.

Martins, I. J., B. C. Mortimer, J. Miller, and T. G. Redgrave. 1996. "Effects of Particle Size and Number on the Plasma Clearance of Chylomicrons and Remnants." *J. Lipid Res.* 37(12):2696–2705.

Masaki, Takayuki, Seiichi Chiba, Hiroshi Tatsukawa, Tohru Yasuda, Hitoshi Noguchi, Masataka Seike, and Hironobu Yoshimatsu. 2004. "Adiponectin Protects LPS-Induced Liver Injury through Modulation of TNF-α in KK-Ay Obese Mice." *Hepatology* 40(1):177–84.

Masson, Christiaan J., Jogchum Plat, Ronald P. Mensink, Andrzej Namiot, Wojciech Kisielewski, Zbigniew Namiot, Joachim Füllekrug, Robert Ehehalt, Jan F. C. Glatz, and Maurice M. A. L. Pelsers. 2010. "Fatty Acid- and Cholesterol Transporter Protein Expression along the Human Intestinal Tract." *PLoS ONE* 5(4).

Masuda, Daisaku, Ken Ichi Hirano, Hiroyuki Oku, Jose C. Sandoval, Ryota Kawase, Miyako Yuasa-Kawase, Yasushi Yamashita, Masanori Takada, Kazumi Tsubakio-Yamamoto, Yoshihiro Tochino, Masahiro Koseki, Fumihiko Matsuuura, Makoto Nishida, Toshiharu Kawamoto, Masato Ishigami, Masatsugu Hori, Iichiro Shimomura, and Shizuya Yamashita. 2009. "Chylomicron Remnants Are Increased in the Postprandial State in CD36 Deficiency." *Journal of Lipid Research* 50(5):999–1111.

Matsuda, Masafumi, Yijun Liu, Srikanth Mahankali, Yonglin Pu, Archana Mahankali, Janey Wang, Ralph A. DeFronzo, Peter T. Fox, and Jia Hong Gao. 1999. "Altered Hypothalamic Function in Response to Glucose Ingestion in Obese Humans." *Diabetes* 48(9):1801–6.

Matsunaga, Hisayuki, Ryota Hokari, Chie Kurihara, Yoshikiyo Okada, Koichi Takebayashi, Keisuke Okudaira, Chikako Watanabe, Syunsuke Komoto, Mitsuyasu Nakamura, Yoshikazu Tsuzuki, Atushi Kawaguchi, Shigeaki Nagao, Kazuro Itoh, and Soichiro Miura. 2008. "Omega-3 Fatty Acids Exacerbate DSS-Induced Colitis through Decreased Adiponectin in Colonic Subepithelial Myofibroblasts." *Inflammatory Bowel Diseases* 14(10):1348–57.

Mattes, Richard D. 2002. "Oral Fat Exposure Increases the First Phase Triacylglycerol Concentration Due to Release of Stored Lipid in Humans." *The Journal of Nutrition* 132(12):3656–62.

Mattes, Richard D. 2009. "Brief Oral Stimulation, but Especially Oral Fat Exposure, Elevates Serum Triglycerides in Humans." *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 296(2):G365-71.

Mattijssen, Frits, Sheril Alex, Hans J. Swarts, Albert K. Groen, Evert M. Van Schothorst, and Sander Kersten. 2013. "Angptl4 Serves as an Endogenous Inhibitor of Intestinal Lipid Digestion." *Molecular Metabolism*.

McGregor, Matthew, John Hamilton, Andras Hajnal, and Panayotis K. Thanos. 2020. "Roux-En-Y Gastric Bypass Increases GABA-A Receptor Levels in Regions of the Rat Brain Involved in Object Recognition Memory and Perceptual Acuity." *Physiology & Behavior* 113053.

Mcnelis, Joanne C. and Jerrold M. Olefsky. 2014. "Immunity Review Macrophages, Immunity, and Metabolic Disease." *Immunity* 41:36–48.

McOrist, S., S. Jasni, R. A. Mackie, H. M. Berschneider, A. C. Rowland, and G. H. K. Lawson. 1995. "Entry of the Bacterium Ileal Symbiont Intracellularis into Cultured Enterocytes and Its Subsequent Release." *Research in Veterinary Science* 59(3):255–60.

Mekki, N., M. A. Christofilis, M. Charbonnier, C. Atlan-Gepner, C. Defoort, C. Juhel, P. Borel, H. Portugal, A. M. Pauli, B. Vialettes, and Denis Lairon. 1999. "Influence of Obesity and Body Fat Distribution on Postprandial Lipemia and Triglyceride-Rich Lipoproteins in Adult Women." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84(1):184–91.

Meleine, Mathieu, Lourdes Mounien, Karim Atmani, Wassila Ouelaa, Christine Bôle-Feysot, Charlène Guérin, Inge Depoortere, and Guillaume Gourcerol. 2020. "Ghrelin Inhibits Autonomic Response to Gastric Distension in Rats by Acting on Vagal Pathway." *Scientific Reports* 10(1).

Melis, Melania, Gianfranca Carta, Stefano Pintus, Paolo Pintus, Carla A. Piras, Elisabetta Murru, Claudia Manca, Vincenzo Di Marzo, Sebastiano Banni, and Iole Tomassini Barbarossa. 2017. "Polymorphism

Rs1761667 in the CD36 Gene Is Associated to Changes in Fatty Acid Metabolism and Circulating Endocannabinoid Levels Distinctively in Normal Weight and Obese Subjects." *Frontiers in Physiology* 8(DEC).

Melis, Melania, Mariano Mastinu, Giorgia Sollai, Danilo Paduano, Fabio Chicco, Salvatore Magrì, Paolo Usai, Roberto Crnjar, Beverly J. Tepper, and Iole Tomassini Barbarossa. 2020. "Taste Changes in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Associations with PROP Phenotypes and Polymorphisms in the Salivary Protein, Gustin and CD36 Receptor Genes." *Nutrients* 12(2).

Mera, Yasuko, Takahiro Hata, Yukihito Ishii, Daisuke Tomimoto, Takashi Kawai, Takeshi Ohta, and Makoto Kakutani. 2014. "JTT-130, a Novel Intestine-Specific Inhibitor of Microsomal Triglyceride Transfer Protein, Reduces Food Preference for Fat." *Journal of Diabetes Research* 2014.

Milger, Katrin, Thomas Herrmann, Christiane Becker, Daniel Gotthardt, Jelena Zickwolf, Robert Ehehalt, Paul A. Watkins, Wolfgang Stremmel, and Joachim Füllekrug. 2006. "Cellular Uptake of Fatty Acids Driven by the ER-Localized Acyl-CoA Synthetase FATP4." *Journal of Cell Science* 119(22):4678–88.

Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation and Ministère de l'Agriculture de l'Agroalimentaire et de la Santé. 2014. "Programme National Pour l'Alimentation 2014." Retrieved March 12, 2020 (https://agriculture.gouv.fr/programme-national-pour-lalimentation-le-ministere-de-lagriculture-lance-lappel-projets-2015).

Ministère de l'Economie et des Finances - D. Caby. 2016. "Obésité : Quelles Conséquences Pour l'économie et Comment Les Limiter ?" *Trésor-Eco* 179.

Molmenti, E. P., T. Ziambaras, and D. H. Perlmutter. 1993. "Evidence for an Acute Phase Response in Human Intestinal Epithelial Cells." *The Journal of Biological Chemistry* 268(19):14116–24.

Montani, J. P., J. F. Carroll, T. M. Dwyer, V. Antic, Z. Yang, and A. G. Dulloo. 2004. "Ectopic Fat Storage in Heart, Blood Vessels and Kidneys in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases." *International Journal of Obesity* 28(SUPPL. 4):58–65.

Monteiro-Sepulveda, Milena, Sothea Touch, Carla Mendes-Sá, Sébastien André, Christine Poitou, Omran Allatif, Aurélie Cotillard, Hélène Fohrer-Ting, Edwige Ludiwyne Hubert, Romain Remark, Laurent Genser, Joan Tordjman, Kevin Garbin, Céline Osinski, Catherine Sautès-Fridman, Armelle Leturque, Karine Clément, and Edith Brot-Laroche. 2015. "Jejunal T Cell Inflammation in Human Obesity Correlates with Decreased Enterocyte Insulin Signaling." *Cell Metabolism* 22(1):113–24.

Monteiro, Carlos A., Wolney L. Conde, and Barry M. Popkin. 2007. "Income-Specific Trends in Obesity in Brazil: 1975-2003." *American Journal of Public Health* 97(10):1808–12.

Moore, Kathryn J., Joseph El Khoury, Lea A. Medeiros, Kinya Terada, Changiz Geula, Andrew D. Luster, and Mason W. Freeman. 2002. "A CD36-Initiated Signaling Cascade Mediates Inflammatory Effects of β-Amyloid." *Journal of Biological Chemistry* 277(49):47373–79.

Moreau, Hervé, René Laugier, Youssef Gargouri, Francine Ferrato, and Robert Verger. 1988. "Human Preduodenal Lipase Is Entirely of Gastric Fundic Origin." *Gastroenterology* 95(5):1221–26.

Moreira, Ana Paula Boroni, Tatiana Fiche Salles Texeira, Alessandra Barbosa Ferreira, Maria Do Carmo Gouveia Peluzio, and Rita De Cássia Gonçalves Alfenas. 2012. "Influence of a High-Fat Diet on Gut Microbiota, Intestinal Permeability and Metabolic Endotoxaemia." *British Journal of Nutrition* 108(5):801–9.

Morita, Shin Ya. 2016. "Metabolism and Modification of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins Involved in Dyslipidemia and Atherosclerosis." *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 39(1):1–24.

Moullé, Valentine S., Christelle Le Foll, Erwann Philippe, Nadim Kassis, Claude Rouch, Nicolas Marsollier, Linh Chi Bui, Christophe Guissard, Julien Dairou, Anne Lorsignol, Luc Pénicaud, Barry E. Levin, Céline Cruciani-Guglielmacci, and Christophe Magnan. 2013. "Fatty Acid Transporter CD36 Mediates Hypothalamic Effect of Fatty Acids on Food Intake in Rats" edited by C. Moro. *PLoS ONE* 8(9).

Müller, C. A., I. B. Autenrieth, and A. Peschel. 2005. "Innate Defenses of the Intestinal Epithelial Barrier." *CMLS, Cell. Mol. Life Sci* 62:1297–1307.

Murata, Yuki, Norio Harada, Shunsuke Yamane, Kanako Iwasaki, Eri Ikeguchi, Yoshinori Kanemaru, Takanari Harada, Akiko Sankoda, Satoko Shimazu-Kuwahara, Erina Joo, Hemant Poudyal, and Nobuya Inagaki. 2019. "Medium-Chain Triglyceride Diet Stimulates Less GIP Secretion and Suppresses Body Weight and Fat Mass Gain Compared with Long-Chain Triglyceride Diet." *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 317(1):E53–64.

Nahlé, Zaher, Michael Hsieh, Terri Pietka, Chris T. Coburn, Paul A. Grimaldi, Michael Q. Zhang, Debopriya Das, and Nada A. Abumrad. 2008. "CD36-Dependent Regulation of Muscle FoxO1 and PDK4 in the PPARδ/β-Mediated Adaptation to Metabolic Stress." *Journal of Biological Chemistry* 283(21):14317–26.

Nakamura, Manabu T., Barbara E. Yudell, and Juan J. Loor. 2014. "Regulation of Energy Metabolism by Long-Chain Fatty Acids." *Progress in Lipid Research* 53:124–44.

Nassir, Fatiha and Nada A. Abumrad. 2009. "CD36 and Intestinal Fatty Acid Absorption." *Immunology, Endocrine & Metabolic Agents - Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry - Immunology, Endocrine & Metabolic Agents)*.

Natividad, Jane M., Bruno Lamas, Hang Phuong Pham, Marie Laure Michel, Dominique Rainteau, Chantal Bridonneau, Gregory Da Costa, Johan Van Hylckama Vlieg, Bruno Sovran, Celia Chamignon, Julien Planchais, Mathias L. Richard, Philippe Langella, Patrick Veiga, and Harry Sokol. 2018. "Bilophila Wadsworthia Aggravates High Fat Diet Induced Metabolic Dysfunctions in Mice." *Nature Communications* 9(1):1–15.

Nauli, Andromeda M., Fatiha Nassir, Shuqin Zheng, Qing Yang, Chun–Min Lo, Sarah B. VonLehmden, Dana Lee, Ronald J. Jandacek, Nada A. Abumrad, and Patrick Tso. 2006. "CD36 Is Important for Chylomicron Formation and Secretion and May Mediate Cholesterol Uptake in the Proximal Intestine." *Gastroenterology* 131(4):1197–1207.

Nelson, David W., Yu Gao, Mei-I. Yen, and Chi-Liang Eric Yen. 2014. "Intestine-Specific Deletion of Acyl-CoA:Monoacylglycerol Acyltransferase (MGAT) 2 Protects Mice from Diet-Induced Obesity and Glucose Intolerance." *The Journal of Biological Chemistry*.

Nelson, RH, MS Mundi, DT Vlazny, Al Smailovic, K. Muthusamy, JP Almandoz, E. Singh, MD Jensen, and JM Miles. 2013. "Kinetics of Saturated, Monounsaturated, and Polyunsaturated Fatty Acids in Humans." *Diabetes* 62(3):783–88.

Nicolas, Sarah, Joëlle Chabry, Alice Guyon, Hadi Zarif, Catherine Heurteaux, and Agnès Petit-Paitel. 2018. "Adiponectin: An Endogenous Molecule with Anti-Inflammatory and Antidepressant Properties?" *Medecine/Sciences* 34(5):417–23.

Niot, Isabelle and Philippe Besnard. 2017. "Appetite Control by the Tongue-Gut Axis and Evaluation of the Role of CD36/SR-B2." *Biochimie* 136:27–32.

Niot, Isabelle, Hélène Poirier, Thi Thu Thrang Tran, and Philippe Besnard. 2009. "Intestinal Absorption of Long-Chain Fatty Acids: Evidence and Uncertainties." *Progress in Lipid Research* 48(2):101–15.

ObEpi. 2012. "ObEpi 2012." Retrieved March 10, 2020 (http://www.roche.fr/content/dam/corporate/roche_fr/doc/obepi_2012.pdf).

OECD. 2017. *Obesity Update*.

OMS. 2010. "Recommandations Mondiales Sur L'Activité Physique Pour La Santé." *Editions de l'OMS* 1–58.

OMS. 2018. "Alimentation Saine." *WHO*. Retrieved April 11, 2020 (https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet).

Ono-Moore, Kikumi D., Michael L. Blackburn, and Sean H. Adams. 2018. "Is Palmitate Truly Proinflammatory? Experimental Confounders and Context-Specificity." *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 315(5):E780–94.

Otten, W., P. A. Iaizzo, and H. M. Eichinger. 1997. "Effects of a High N-3 Fatty Acid Diet on Membrane Lipid Composition of Heart and Skeletal Muscle in Normal Swine and in Swine with the Genetic Mutation for Malignant Hyperthermia." *Journal of Lipid Research* 38(10):2023–34.

Owen, R. L., N. F. Pierce, R. T. Apple, and W. C. Cray. 1986. "M Cell Transport of Vibrio Cholerae from the Intestinal Lumen into Peyer's Patches: A Mechanism for Antigen Sampling and for Microbial Transepithelial Migration." *Journal of Infectious Diseases* 153(6):1108–18.

Ozdener, Mehmet Hakan, Selvakumar Subramaniam, Sinju Sundaresan, Omar Sery, Toshihiro Hashimoto, Yoshinori Asakawa, Philippe Besnard, Nada A. Abumrad, and Naim Akhtar Khan. 2014. "CD36- and GPR120-Mediated Ca2+ Signaling in Human Taste Bud Cells Mediates Differential Responses to Fatty Acids and Is Altered in Obese Mice." *Gastroenterology* 146(4):995-1005.e5.

Paalvast, Yared, Jan Freark De Boer, and Albert K. Groen. 2017. "Developments in Intestinal Cholesterol Transport and Triglyceride Absorption." *Current Opinion in Lipidology* 28(3):248–54.

Pafumi, Yan, Denis Lairon, Paulette Lechene De La Porte, Christine Juhel, Judith Storch, Margit Hamosh, and Martine Armand. 2002. "Mechanisms of Inhibition of Triacylglycerol Hydrolysis by Human Gastric Lipase." *Journal of Biological Chemistry* 277(31):28070–79.

Pan, Jiaomeng, Zhiyuan Fan, Zhenqiang Wang, Qingqiang Dai, Zhen Xiang, Fei Yuan, Min Yan, Zhenggang Zhu, Bingya Liu, and Chen Li. 2019. "CD36 Mediates Palmitate Acid-Induced Metastasis of Gastric Cancer via AKT/GSK-3β/β-Catenin Pathway." *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*.

Pan, Xiaoyue, Gary J. Schwartz, and M. Mahmood Hussain. 2018. "Oleoylethanolamide Differentially

Regulates Glycerolipid Synthesis and Lipoprotein Secretion in Intestine and Liver." *Journal of Lipid Research* 59(12):2349–59.

Panaro, Brandon L., Bernardo Yusta, Dianne Matthews, Jacqueline A. Koehler, Youngmi Song, Darleen A. Sandoval, and Daniel J. Drucker. 2020. "Intestine-Selective Reduction of Gcg Expression Reveals the Importance of the Distal Gut for GLP-1 Secretion." *Molecular Metabolism* 37.

Pandit, R., S. Beerens, and R. A. H. Adan. 2017. "Role of Leptin in Energy Expenditure: The Hypothalamic Perspective." *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 312(6):R938–47.

Pappo, J. and R. T. Mahlman. 1993. "Follicle Epithelial M Cells Are a Source of Interleukin-1 in Peyer's Patches." *Immunology* 78(3):505–7.

Parikh, RakeshM and Viswanathan Mohan. 2012. "Changing Definitions of Metabolic Syndrome." *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 16(1):7.

De Pascale, Clara, Michael Avella, Javier S. Perona, Valentina Ruiz-Gutierrez, Caroline P. D. Wheeler-Jones, and Kathleen M. Botham. 2006. "Fatty Acid Composition of Chylomicron Remnant-like Particles Influences Their Uptake and Induction of Lipid Accumulation in Macrophages." *FEBS Journal* 273(24):5632–40.

Patel, Samir N., Ziyue Lu, Kodjo Ayi, Lena Serghides, D. Channe Gowda, and Kevin C. Kain. 2007. "Disruption of CD36 Impairs Cytokine Response to Plasmodium Falciparum Glycosylphosphatidylinositol and Confers Susceptibility to Severe and Fatal Malaria In Vivo." *The Journal of Immunology* 178(6):3954–61.

Pepino, Marta Yanina, Ondrej Kuda, Dmitri Samovski, and Nada A. Abumrad. 2014. "Structure-Function of CD36 and Importance of Fatty Acid Signal Transduction in Fat Metabolism." *Annual Review of Nutrition*.

Pepino, Marta Yanina, Latisha Love-Gregory, Samuel Klein, and Nada A. Abumrad. 2012. "The Fatty Acid Translocase Gene CD36 and Lingual Lipase Influence Oral Sensitivity to Fat in Obese Subjects." *Journal of Lipid Research* 53(3):561–66.

Petit, Valerie, Laurent Arnould, Pascal Martin, Marie-Claude Monnot, Thierry Pineau, Philippe Besnard, and Isabelle Niot. 2007. "Chronic High-Fat Diet Affects Intestinal Fat Absorption and Postprandial Triglyceride Levels in the Mouse." *Journal of Lipid Research* 48(2):278–87.

Pierce, N. F., J. B. Kaper, J. J. Mekalanos, W. C. Cray, and K. Richardson. 1987. "Determinants of the Immunogenicity of Live Virulent and Mutant Vibrio Cholerae O1 in Rabbit Intestine." *Infection and Immunity* 55(2):477–81.

Plóciennikowska, Agnieszka, Aneta Hromada-Judycka, Kinga Borzecka, and Katarzyna Kwiatkowska. 2015. "Co-Operation of TLR4 and Raft Proteins in LPS-Induced pro-Inflammatory Signaling." *Cellular and Molecular Life Sciences*.

Podrez, E. A., E. Poliakov, Z. Shen, R. Zhang, Y. Dend, M. Sun, PJ Finton, L. Shan, Maria Febbraio, DP Hajjar, Roy L. Silverstein, P. L. Hoff, H. F. Salomon, and R. G. Hazen. 2002. "A Novel Family of Atherogenic Oxidized Phospholipids Promotes Macrophage Foam Cell Formation via the Scavenger Receptor CD36 and Is Enriched in Atherosclerotic Lesions*." *J. Biol. Chem* 277:1074.

Poirier, Hélène, Pascal Degrace, Isabelle Niot, Andrt Bernard, and Philippe Besnard. 1996. "Localization and Regulation of the Putative Membrane Fatty-Acid Transporter (FAT) in the Small Intestine. Comparison with Fatty Acid-Binding Proteins (FABP)." *European Journal of Biochemistry / FEBS* 238(2):368–73.

Poirier, Hélène, Isabelle Niot, Pascal Degrace, Marie Claude Monnot, Andre Bernard, and Philippe Besnard. 1997. "Fatty Acid Regulation of Fatty Acid-Binding Protein Expression in the Small Intestine." *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 273(2 36-2).

Poreba, M. A., C. X. Dong, S. K. Li, A. Stahl, J. H. Miner, and P. L. Brubaker. 2012. "Role of Fatty Acid Transport Protein 4 in Oleic Acid-Induced Glucagon-like Peptide-1 Secretion from Murine Intestinal L Cells." *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 303(7):E899–907.

Potts, J. L., R. M. Fisher, S. M. Humphreys, S. W. Coppack, G. F. Gibbons, and K. N. Frayn. 1991. "Peripheral Triacylglycerol Extraction in the Fasting and Post-Prandial States." *Clinical Science* 81(5):621–26.

Prasad, G. V. R. Krishna, Vinica Dhar, and Arunika Mukhopadhaya. 2019. "Vibrio Cholerae OmpU Mediates CD36-Dependent Reactive Oxygen Species Generation Triggering an Additional Pathway of MAPK Activation in Macrophages." *The Journal of Immunology* 202(8):2431–50.

Pun, Nirmala Tilija, Amit Subedi, Mi Jin Kim, and Pil Hoon Park. 2015. "Globular Adiponectin Causes

Tolerance to LPS-Induced TNF-α Expression via Autophagy Induction in RAW 264.7 Macrophages: Involvement of SIRT1/FoxO3A Axis." *PLoS ONE* 10(5).

Raclot, T. and R. Groscolas. 1993. "Differential Mobilization of White Adipose Tissue Fatty Acids According to Chain Length, Unsaturation, and Positional Isomerism." *Journal of Lipid Research* 34(9):1515–26.

Ramms, Bastian, Sohan Patel, Chelsea Nora, Ariane R. Pessentheiner, Max W. Chang, Courtney R. Green, Gregory J. Golden, Patrick Secrest, Ronald M. Krauss, Christian M. Metallo, Christopher Benner, Veronica J. Alexander, Joseph L. Witztum, Sotirios Tsimikas, Jeffrey D. Esko, and Philip L. S. M. Gordts. 2019. "ApoC-III ASO Promotes Tissue LPL Activity in Absence of ApoE-Mediated TRL Clearance." *Journal of Lipid Research* jlr.M093740.

Raven, PH, GB Johnson, KA Mason, JB Losos, and RS Singer. 2014. *Biologie | De Boeck Supérieur*.

Raynal-Ljutovac, Ketsia, Jérome Bouvier, Constance Gayet, Noëmie Simon, Florent Joffre, Frédéric Fine, Jean Luc Vendeuvre, Christelle Lopez, Jean Michel Chardigny, Marie Caroline Michalski, Claude Genot, F. Sobolewski, J. P. Bodin, K. Duhem, J. P. Guyonnet, J. P. Bergé, J. P. Gouygou, G. Nassy, Lebois, D. Majou, P. Gaborit, and R. Richoux. 2011. "Organisation Structurale et Moléculaire Des Lipides Dans Les Aliments : Impacts Possibles Sur Leur Digestion et Leur Assimilation Par l'Homme." *OCL - Oleagineux Corps Gras Lipides* 18(6):324–51.

Raza, Ghulam Shere, Heli Putaala, Ashley A. Hibberd, Esa Alhoniemi, Kirsti Tiihonen, Kari Antero Mäkelä, and Karl Heinz Herzig. 2017. "Polydextrose Changes the Gut Microbiome and Attenuates Fasting Triglyceride and Cholesterol Levels in Western Diet Fed Mice." *Scientific Reports* 7(1).

Reaven, G. M. 1988. "Role of Insulin Resistance in Human Disease." *Diabetes* 37(12):1595–1607.

Reboul, Emmanuelle. 2018. "Vitamin E Intestinal Absorption: Regulation of Membrane Transport across the Enterocyte." *IUBMB Life*.

Ring, Axel, Soazig Le Lay, Juergen Pohl, Paul Verkade, and Wolfgang Stremmel. 2006. "Caveolin-1 Is Required for Fatty Acid Translocase (FAT/CD36) Localization and Function at the Plasma Membrane of Mouse Embryonic Fibroblasts." *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids* 1761(4):416–23.

Rocha, D. M., A. P. Caldas, L. L. Oliveira, J. Bressan, and H. H. Hermsdorff. 2016. "Saturated Fatty Acids Trigger TLR4-Mediated Inflammatory Response." *Atherosclerosis* 244:211–15.

Rosen, Evan D., Klaus H. Kaestner, Rama Natarajan, Mary Elizabeth Patti, Richard Sallari, Maike Sander, and Katalin Susztak. 2018. "Epigenetics and Epigenomics: Implications for Diabetes and Obesity." *Diabetes* 67(10):1923–31.

Rucker, Diana, Raj Padwal, Stephanie K. Li, Cintia Curioni, and David C. W. Lau. 2007. "Long Term Pharmacotherapy for Obesity and Overweight: Updated Meta-Analysis." *British Medical Journal* 335(7631):1194–99.

Ruge, Toralph, Leanne Hodson, Jane Cheeseman, A. Louise Dennis, Barbara A. Fielding, Sandy M. Humphreys, Keith N. Frayn, and Fredrik Karpe. 2009. "Fasted to Fed Trafficking of Fatty Acids in Human Adipose Tissue Reveals a Novel Regulatory Step for Enhanced Fat Storage." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94(5):1781–88.

Sabesin, S. M. and S. Frase. 1977. "Electron Microscopic Studies of the Assembly, Intracellular Transport, and Secretion of Chylomicrons by Rat Intestine." *Journal of Lipid Research* 18(4):496–511.

Sáinz, Neira, Jaione Barrenetxe, María J. Moreno-Aliaga, and José Alfredo Martínez. 2015. "Leptin Resistance and Diet-Induced Obesity: Central and Peripheral Actions of Leptin." *Metabolism: Clinical and Experimental* 64(1):35–46.

Saito, Masayuki, Mami Matsushita, Takeshi Yoneshiro, and Yuko Okamatsu-Ogura. 2020. "Brown Adipose Tissue, Diet-Induced Thermogenesis, and Thermogenic Food Ingredients: From Mice to Men." *Frontiers in Endocrinology* 11.

Sakr, Sana W., N. Attia, M. Haourigui, J. L. Paul, T. Soni, D. Vacher, and A. Girard-Globa. 1997. "Fatty Acid Composition of an Oral Load Affects Chylomicron Size in Human Subjects." *British Journal of Nutrition* 77(1):19–31.

Samovski, Dmitri, Pallavi Dhule, Terri Pietka, Miriam Jacome-Sosa, Eric Penrose, Ni-Huiping Son, Robert C. Flynn, Kooresh I. Shoghi, Krzysztof L. Hyrc, Ira J. Goldberg, Eric R. Gamazon, and Nada A. Abumrad. 2018. "Regulation of Insulin Receptor Pathway and Glucose Metabolism by CD36 Signaling." *Diabetes*.

Samsell, Lennie, Michael Regier, Cheryl Walton, and Lesley Cottrell. 2014. "Importance of Android/Gynoid Fat Ratio in Predicting Metabolic and Cardiovascular Disease Risk in Normal Weight as Well as

Overweight and Obese Children." *Journal of Obesity* 2014.

Santé Publique France. 2017. *Étude De Santé Sur La Biosurveillance 2015 - Volet Nutrition - Chapitre Corpulence*.

Schwartz, Gary J., Jin Fu, Giuseppe Astarita, Xiaosong Li, Silvana Gaetani, Patrizia Campolongo, Vincenzo Cuomo, and Daniele Piomelli. 2008. "The Lipid Messenger OEA Links Dietary Fat Intake to Satiety." *Cell Metabolism* 8(4):281–88.

Schwiertz, Andreas, David Taras, Klaus Schäfer, Silvia Beijer, Nicolaas A. Bos, Christiane Donus, and Philip D. Hardt. 2010. "Microbiota and SCFA in Lean and Overweight Healthy Subjects." *Obesity* 18(1):190–95.

Sclafani, A., K. Ackroff, and N. A. Abumrad. 2007. "CD36 Gene Deletion Reduces Fat Preference and Intake but Not Post-Oral Fat Conditioning in Mice." *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 293(5):R1823-32.

Seo, Goo Young, Daniel A. Giles, and Mitchell Kronenberg. 2020. "The Role of Innate Lymphoid Cells in Response to Microbes at Mucosal Surfaces." *Mucosal Immunology*.

Sheedy, Frederick J., Alena Grebe, Katey J. Rayner, Parisa Kalantari, Bhama Ramkhelawon, Susan B. Carpenter, Christine E. Becker, Hasini N. Ediriweera, Adam E. Mullick, Douglas T. Golenbock, Lynda M. Stuart, Eicke Latz, Katherine A. Fitzgerald, and Kathryn J. Moore. 2013. "CD36 Coordinates NLRP3 Inflammasome Activation by Facilitating Intracellular Nucleation of Soluble Ligands into Particulate Ligands in Sterile Inflammation." *Nature Immunology* 14(8):812–20.

Sherrill, Bette C. and John M. Dietschy. 1978. *Characterization of the Sinusoidal Transport Process Responsible for Uptake of Chylomicrons by the Liver**. Vol. 253.

Shibao, Cyndya A., Jorge E. Celedonio, Robyn Tamboli, Reem Sidani, Latisha Love-Gregory, Terri Pietka, Yanhua Xiong, Yan Wei, Naji N. Abumrad, Nada A. Abumrad, and Charles Robb Flynn. 2018. "CD36 Modulates Fasting and Preabsorptive Hormone and Bile Acid Levels." *J Clin Endocrinol Metab* 103:1856–66.

Shim, Jien, Casey L. Moulson, Elizabeth P. Newberry, Meei Hua Lin, Yan Xie, Susan M. Kennedy, Jeffrey H. Miner, and Nicholas O. Davidson. 2009. "Fatty Acid Transport Protein 4 Is Dispensable for Intestinal Lipid Absorption in Mice." *Journal of Lipid Research* 50(3):491–500.

Siddiqi, Shadab A., Shahzad Siddiqi, James Mahan, Kiffany Peggs, Fred S. Gorelick, and Charles M. Mansbach. 2006. "The Identification of a Novel Endoplasmic Reticulum to Golgi SNARE Complex Used by the Prechylomicron Transport Vesicle." *Journal of Biological Chemistry* 281(30):20974–82.

Siddiqi, Shahzad, Umair Saleem, Nada A. Abumrad, Nicholas O. Davidson, Judith Storch, Shadab A. Siddiqi, and Charles M. Mansbach. 2010. "A Novel Multiprotein Complex Is Required to Generate the Prechylomicron Transport Vesicle from Intestinal ER." *Journal of Lipid Research* 51(7):1918–28.

Siddiqi, Shahzad, Atur Sheth, Feenalie Patel, Matthew Barnes, and Charles M. Mansbach. 2013. "Intestinal Caveolin-1 Is Important for Dietary Fatty Acid Absorption." *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids* 1831(8):1311–21.

Siddiqi, Shahzad, Shadab A. Siddiqi, and Charles M. Mansbach. 2010. "Sec24C Is Required for Docking the Prechylomicron Transport Vesicle with the Golgi." *Journal of Lipid Research* 51(5):1093–1100.

Silverstein, Roy L. and Maria Febbraio. 2009. "CD36, a Scavenger Receptor Involved in Immunity, Metabolism, Angiogenesis, and Behavior." *Science Signaling* 2(72).

Singh, A., J. A. Balint, R. H. Edmonds, and J. B. Rodgers. 1972. "Adaptive Changes of the Rat Small Intestine in Response to a High Fat Diet." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)/Lipids and Lipid Metabolism* 260(4):708–15.

Sirwi, Alaa and M. Mahmood Hussain. 2018. "Lipid Transfer Proteins in the Assembly of ApoB-Containing Lipoproteins." *Journal of Lipid Research* 59.

Smith, Jill, Xiong Su, Raafat El-Maghrabi, Philip D. Stahl, and Nada A. Abumrad. 2008. "Opposite Regulation of CD36 Ubiquitination by Fatty Acids and Insulin: Effects on Fatty Acid Uptake." *Journal of Biological Chemistry* 283(20):13578–85.

Smith, S. J., S. Cases, D. R. Jensen, H. C. Chen, E. Sande, B. Tow, D. A. Sanan, J. Raber, R. H. Eckel, and R. V Farese. 2000. "Obesity Resistance and Multiple Mechanisms of Triglyceride Synthesis in Mice Lacking Dgat." *Nature Genetics* 25(1):87–90.

Song, Youngmi, Jacqueline A. Koehler, Laurie L. Baggio, Alvin C. Powers, Darleen A. Sandoval, and Daniel J. Drucker. 2019. "Gut-Proglucagon-Derived Peptides Are Essential for Regulating Glucose Homeostasis in Mice." *Cell Metabolism* 30(5):976-986.e3.

Sonnenburg, Justin L. and Fredrik Bäckhed. 2016. "Diet–Microbiota Interactions as Moderators of Human Metabolism." *Nature* 535(7610):56–64.

Spalding, Kirsty L., Erik Arner, Pål O. Westermark, Samuel Bernard, Bruce A. Buchholz, Olaf Bergmann, Lennart Blomqvist, Johan Hoffstedt, Erik Näslund, Tom Britton, Hernan Concha, Moustapha Hassan, Mikael Rydén, Jonas Frisén, and Peter Arner. 2008. "LETTERS Dynamics of Fat Cell Turnover in Humans." 453.

Stahl, Andreas, David J. Hirsch, Ruth E. Gimeno, Sandhya Punreddy, Ge Pei, Nicki Watson, Shraddha Patel, Mariana Kotler, Alejandra Raimondi, Louis A. Tartaglia, and Harvey F. Lodish. 1999. "Identification of the Major Intestinal Fatty Acid Transport Protein." *Molecular Cell* 4(3):299–308.

Stern, Jennifer H., Joseph M. Rutkowski, and Philipp E. Scherer. 2016. "Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk." *Cell Metabolism* 23(5):770–84.

Stewart, Cameron R., Lynda M. Stuart, Kim Wilkinson, Janine M. Van Gils, Jiusheng Deng, Annett Halle, Katey J. Rayner, Laurent Boyer, Ruiqin Zhong, William A. Frazier, Adam Lacy-Hulbert, Joseph El Khoury, Douglas T. Golenbock, and Kathryn J. Moore. 2010. "CD36 Ligands Promote Sterile Inflammation through Assembly of a Toll-like Receptor 4 and 6 Heterodimer." *Nature Immunology* 11(2):155–61.

Stice, Eric, Sonja Spoor, Cara Bohon, Marga G. Veldhuizen, and Dana M. Small. 2008. "Relation of Reward From Food Intake and Anticipated Food Intake to Obesity: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study." *Journal of Abnormal Psychology* 117(4):924–35.

Stone, Scot J., Heather M. Myers, Steven M. Watkins, Barbara E. Brown, Kenneth R. Feingold, Peter M. Elias, and Robert V Farese. 2004. "Lipopenia and Skin Barrier Abnormalities in DGAT2-Deficient Mice." *The Journal of Biological Chemistry* 279(12):11767–76.

Stremmel, W. 1988. "Uptake of Fatty Acids by Jejunal Mucosal Cells Is Mediated by a Fatty Acid Binding Membrane Protein." *Journal of Clinical Investigation* 82(6):2001–10.

Stremmel, W., G. Lotz, G. Strohmeyer, and P. D. Berk. 1985. "Identification, Isolation, and Partial Charcterization of a Fatty Acid Binding Protein from Rat Jejunal Microvillous Membranes." *Journal of Clinical Investigation* 75(3):1068–76.

Stylopoulos, Nicholas, Alison G. Hoppin, and Lee M. Kaplan. 2009. "Roux-En-Y Gastric Bypass Enhances Energy Expenditure and Extends Lifespan in Diet-Induced Obese Rats."

Su, Xiong and Nada A. Abumrad. 2009. "Cellular Fatty Acid Uptake: A Pathway under Construction." *Trends in Endocrinology and Metabolism* 20(2):72–77.

Summers, Lucinda KM, Sophie C. Barnes, Barbara A. Fielding, Carine Beysen, Vera Ilic, Sandy M. Humphreys, and Keith N. Frayn. 2000. "Uptake of Individual Fatty Acids into Adipose Tissue in Relation to Their Presence in the Diet." *American Journal of Clinical Nutrition* 1470–77.

Sun, Kai, Joan Tordjman, Karine Clément, and Philipp E. Scherer. 2013. "Fibrosis and Adipose Tissue Dysfunction." *Cell Metabolism* 18(4):470–77.

Sun, Shishuo, Pengcheng Tan, Xiaoheng Huang, Wei Zhang, Chen Kong, Fangfang Ren, and Xiong Su. 2017. "Ubiquitinated CD36 Sustains Insulin-Stimulated Akt Activation by Stabilizing Insulin Receptor Substrate 1 in Myotubes." *Journal of Biological Chemistry* jbc.M117.811471.

Sundaresan, Sinju, Rafiq Shahid, Terrence E. Riehl, Rashmi Chandra, Fatiha Nassir, William F. Stenson, Rodger A. Liddle, and Nada A. Abumrad. 2013. "CD36-Dependent Signaling Mediates Fatty Acid-Induced Gut Release of Secretin and Cholecystokinin." *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 27:1–12.

Surowska, Anna, Sara De Giorgi, Fanny Theytaz, Vanessa Campos, Leanne Hodson, Nathalie Stefanoni, Valentine Rey, Philippe Schneiter, Martine Laville, Vittorio Giusti, Laure Gabert, and Luc Tappy. 2016. "Effects of Roux-En-Y Gastric Bypass Surgery on Postprandial Fructose Metabolism." *Obesity* 24(3):589–96.

Szczypka, Mark S., Keith Kwok, Michelle D. Brot, Brett T. Marck, Alvin M. Matsumoto, Brian A. Donahue, and Richard D. Palmiter. 2001. "Dopamine Production in the Caudate Putamen Restores Feeding in Dopamine-Deficient Mice." *Neuron* 30(3):819–28.

Tada, Hayato, Atsushi Nohara, Akihiro Inazu, Hiroshi Mabuchi, and Masa aki Kawashiri. 2019. "Remnant Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease." *Clinica Chimica Acta* 490(December 2018):1–5.

Talukdar, Saswata, Jerrold M. Olefsky, and Olivia Osborn. 2011. "Targeting GPR120 and Other Fatty Acid-Sensing GPCRs Ameliorates Insulin Resistance and Inflammatory Diseases." *Trends in Pharmacological Sciences* 32(9):543–50.

Tavernier, Annabelle, Jean-Baptiste Cavin, Maude Le Gall, Robert Ducroc, Raphaël G. P. Denis, Françoise

Cluzeaud, Sandra Guilmeau, Yassine Sakar, Laurence Barbot, Nathalie Kapel, Johanne Le Beyec, Francisca Joly, Streamson Chua, Serge Luquet, and Andre Bado. 2014. "Intestinal Deletion of Leptin Signaling Alters Activity of Nutrient Transporters and Delayed the Onset of Obesity in Mice." *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 28(9):4100–4110.

Tchernof, André and Jean Pierre Després. 2013. "Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update." *Physiological Reviews* 93(1):359–404.

Thumser, Alfred E. A. and Judith Storch. 2000. "Liver and Intestinal Fatty Acid-Binding Proteins Obtain Fatty Acids from Phospholipid Membranes by Different Mechanisms." *Journal of Lipid Research* 41(4):647–56.

Thylur, Ramesh P., Xianzhu Wu, Nagaraj M. Gowda, Kishore Punnath, Shivayogeeshwara E. Neelgund, Maria Febbraio, and D. Channe Gowda. 2017. "CD36 Receptor Regulates Malaria-Induced Immune Responses Primarily at Early Blood Stage Infection Contributing to Parasitemia Control and Resistance to Mortality." *Journal of Biological Chemistry* 292(22):9394–9408.

Tjeerdema, Nathanja, Anastasia Georgiadi, Jacqueline T. Jonker, Marjolijn Van Glabbeek, Reza Alizadeh Dehnavi, Jouke T. Tamsma, Johannes W. A. Smit, Sander Kersten, and Patrick C. N. Rensen. 2014. "Inflammation Increases Plasma Angiopoietin-like Protein 4 in Patients with the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes." *Care* 2:34.

Tran, Thi Thu Thrang. 2011. "Adaptation Postprandiale Du Métabolisme Intestinal Des Lipides : Rôle Du CD36 et Du PPARB."

Tran, Thi Thu Thrang, Hélène Poirier, Lionel Clément, Fatiha Nassir, Maurice M. A. L. Pelsers, Valérie Petit, Pascal Degrace, Marie-Claude Monnot, Jan F. C. Glatz, Nada A. Abumrad, Philippe Besnard, and Isabelle Niot. 2011. "Luminal Lipid Regulates CD36 Levels and Downstream Signaling to Stimulate Chylomicron Synthesis." *Journal of Biological Chemistry* 286(28):25201–10.

Traynard, Véronique. 2014. *CD36 Intestinal : Un Récepteur Aux Acides Gras à Longue Chaîne Qui Contrôle l'hypertriglycéridémie Post Prandiale, l'endotoxémie et l'intégrité de l'épithélium Intestinal.*

Triantafilou, Martha, Frederick G. J. Gamper, Philipp M. Lepper, Marios Angelos Mouratis, Christian Schumann, Evlambia Harokopakis, Robert E. Schifferle, George Hajishengallis, and Kathy Triantafilou. 2007. "Lipopolysaccharides from Atherosclerosis-Associated Bacteria Antagonize TLR4, Induce Formation of TLR2/1/CD36 Complexes in Lipid Rafts and Trigger TLR2-Induced Inflammatory Responses in Human Vascular Endothelial Cells." *Cellular Microbiology* 9(8):2030–39.

Trigatti, Bernardo L., Richard G. W. Anderson, and Gerhard E. Gerber. 1999. "Identification of Caveolin-1 as a Fatty Acid Binding Protein." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 255(1):34–39.

Tso, P. and J. A. Balint. 1986. "Formation and Transport of Chylomicrons by Enterocytes to the Lymphatics." *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 250(6).

Tsuchida, Atsushi, Toshimasa Yamauchi, Sato Takekawa, Yusuke Hada, Yusuke Ito, Toshiyuki Maki, and Takashi Kadowaki. 2005. "Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR)α Activation Increases Adiponectin Receptors and Reduces Obesity-Related Inflammation in Adipose Tissue: Comparison of Activation of PPARα, PPARγ, and Their Combination." *Diabetes* 54(12):3358–70.

Tsuji, Yuki, Kosuke Kaji, Mitsuteru Kitade, Daisuke Kaya, Koh Kitagawa, Takahiro Ozutsumi, Yukihisa Fujinaga, Hiroaki Takaya, Hideto Kawaratani, Tadashi Namisaki, Kei Moriya, Takemi Akahane, and Hitoshi Yoshiji. 2020. "Bile Acid Sequestrant, Sevelamer Ameliorates Hepatic Fibrosis with Reduced Overload of Endogenous Lipopolysaccharide in Experimental Nonalcoholic Steatohepatitis." *Microorganisms* 8(6):1–18.

Vague, Jean. 1956. "The Degree of Masculine Differentiation of Obesities." *American Journal of Clinical Nutrition* 4(1):20–34.

Vaishnava, Shipra and Lora V. Hooper. 2007. "Alkaline Phosphatase: Keeping the Peace at the Gut Epithelial Surface." *Cell Host and Microbe* 2(6):365–67.

Vassileva, Galya, Leslie Huwyler, Kevin Poirier, Luis B. Agellon, and Matthew J. Toth. 2000. "The Intestinal Fatty Acid Binding Protein Is Not Essential for Dietary Fat Absorption in Mice." *The FASEB Journal* 14(13):2040–46.

Vegiopoulos, Alexandros, Maria Rohm, and Stephan Herzig. 2017. "Adipose Tissue: Between the Extremes." *The EMBO Journal* 36:1999–2017.

Vergès, Bruno. 1998. *Risque Cardio-Vasculaire et Dyslipidémies*. Vol. 59.

Vergès, Bruno, Laurence Duvillard, Jean Paul Pais de Barros, Benjamin Bouillet, Sabine Baillot-Rudoni, Alexia Rouland, Anne-Laure Sberna, Jean-Michel Petit, Pascal Degrace, and Laurent Demizieux. 2018. "Liraglutide Reduces Postprandial Hyperlipidemia by Increasing ApoB48 (Apolipoprotein B48)

Catabolism and by Reducing ApoB48 Production in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 38(9):2198–2206.

Volek, Jeff S., Stephen D. Phinney, Cassandra E. Forsythe, Erin E. Quann, Richard J. Wood, Michael J. Puglisi, William J. Kraemer, Doug M. Bibus, Maria Luz Fernandez, and Richard D. Feinman. 2009. "Carbohydrate Restriction Has a More Favorable Impact on the Metabolic Syndrome than a Low Fat Diet." *Lipids* 44(4):297–309.

Volkow, ND, GJ Wang, and RD Baler. 2012. "Reward, Dopamine and the Control of Food Intake: Implications for Obesity." *Trends in Cognitive Sciences* 15(1):37–46.

Vors, Cécile, Gaëlle Pineau, Jocelyne Drai, Emmanuelle Meugnier, Sandra Pesenti, Martine Laville, Fabienne Laugerette, Corinne Malpuech-Brugère, Hubert Vidal, and Marie Caroline Michalski. 2015. "Postprandial Endotoxemia Linked with Chylomicrons and Lipopolysaccharides Handling in Obese versus Lean Men : A Lipid Dose-Effect Trial." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 100(9):3427–35.

Vreugdenhil, A. C., M. A. Dentener, A. M. Snoek, J. W. Greve, and W. A. Buurman. 1999. "Lipopolysaccharide Binding Protein and Serum Amyloid A Secretion by Human Intestinal Epithelial Cells during the Acute Phase Response." *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 163(5):2792–98.

Vreugdenhil, AC, CH Rousseau, T. Hartung, JWM Greve, C. van 't Veer, and WA Buurman. 2003. "Lipopolysaccharide (LPS)-Binding Protein Mediates LPS Detoxification by Chylomicrons." *The Journal of Immunology* 170(3):1399–1405.

Vreugdenhil, AC, AM Patricia Snoek, Cornelis Van 'T Veer, Jan Willem M. Greve, and Wim A. Buurman. 2001. "LPS-Binding Protein Circulates in Association with ApoB-Containing Lipoproteins and Enhances Endotoxin-LDL/VLDL Interaction." *Journal of Clinical Investigation* 107(2):225–34.

Wang, Juan, Jian Wei Hao, Xu Wang, Huiling Guo, Hui Hui Sun, Xiao Ying Lai, Li Ying Liu, Mingxia Zhu, Hao Yan Wang, Yi Fan Li, Li Yang Yu, Changchuan Xie, Hong Rui Wang, Wei Mo, Hai Meng Zhou, Shuai Chen, Guosheng Liang, and Tong Jin Zhao. 2019. "DHHC4 and DHHC5 Facilitate Fatty Acid Uptake by Palmitoylating and Targeting CD36 to the Plasma Membrane." *Cell Reports* 26(1):209-221.e5.

Wang, Yeli, Manja Koch, Romina di Giuseppe, Kirsten Evans, Jan Borggrefe, Ute Nöthlings, Aase Handberg, Majken K. Jensen, and Wolfgang Lieb. 2019. "Associations of Plasma CD36 and Body Fat Distribution." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 104(April):4016–23.

Watanabe, Hitoshi, Michael T. Rose, and Hisashi Aso. 2011. "Role of Peripheral Serotonin in Glucose and Lipid Metabolism." *Current Opinion in Lipidology* 22(3):186–91.

Weidinger, Carl, Jörn F. Ziegler, Marilena Letizia, Franziska Schmidt, and Britta Siegmund. 2018. "Adipokines and Their Role in Intestinal Inflammation." *Frontiers in Immunology* 9(OCT).

Weihrauch, Dorothee, Stephen D. Shumpert, Michael E. Larson, Natalie McVey, John G. Krolikowski, Omoshalewa Bamkole, and Matthias L. Riess. 2020. "Intralipid Increases Nitric Oxide Release from Human Endothelial Cells During Oxidative Stress." *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 0(0).

Weiss, Ram, Andrew A. Bremer, and Robert H. Lustig. 2013. "What Is Metabolic Syndrome, and Why Are Children Getting It?" *Annals of the New York Academy of Sciences* 1281(1):123–40.

Wetterau, John R., Lawrence P. Aggerbeck, Marie Elisabeth Bouma, Claude Eisenberg, Anne Munck, Michel Hermier, Jacques Schmitz, Gerard Gay, Daniel J. Rader, and Richard E. Gregg. 1992. "Absence of Microsomal Triglyceride Transfer Protein in Individuals with Abetalipoproteinemia." *Science* 258(5084):999–1001.

Weylandt, Karsten H., Cheng Ying Chiu, Beate Gomolka, Simon F. Waechter, and Bertram Wiedenmann. 2012. "Omega-3 Fatty Acids and Their Lipid Mediators: Towards an Understanding of Resolvin and Protectin Formation. Omega-3 Fatty Acids and Their Resolvin/Protectin Mediators." *Prostaglandins and Other Lipid Mediators* 97(3–4):73–82.

WHO. 2016. "Principaux Repères Sur l'obésité et Le Surpoids." *Obésité et Surpoids* Centre des médias. Retrieved February 13, 2020 (https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight).

Wiggins, T., M. S. Majid, and S. Agrawal. 2020. "From the Knife to the Endoscope—a History of Bariatric Surgery." *Current Obesity Reports*.

Van Wijk, J. P. H., C. J. M. Halkes, D. W. Erkelens, and M. Castro Cabezas. 2003. "Fasting and Daylong Triglycerides in Obesity With and Without Type 2 Diabetes."

Williams, Erika K. K., Rui B. B. Chang, David E. E. Strochlic, Benjamin D. D. Umans, Bradford B. B. Lowell, and Stephen D. D. Liberles. 2016. "Sensory Neurons That Detect Stretch and Nutrients in

the Digestive System." *Cell* 166(1):209–21.

Williams, Terence M. and Michael P. Lisanti. 2004. "The Caveolin Proteins." *Genome Biology* 5(3):214.

Wing, Rena R. and Suzanne Phelan. 2005. "Long-Term Weight Loss Maintenance." *The American Journal of Clinical Nutrition* 82(1 Suppl).

de Wit, Nicole JW, Hanneke Bosch-Vermeulen, Philip J. de Groot, Guido Jej Hooiveld, Mechteld M. Grootte Bromhaar, Jenny Jansen, Michael Müller, and Roelof van der Meer. 2008. "The Role of the Small Intestine in the Development of Dietary Fat-Induced Obesity and Insulin Resistance in C57BL/6J Mice." *BMC Medical Genomics* 1(1).

de Wit, Nicole JW, Muriel Derrien, Hanneke Bosch-Vermeulen, Els Oosterink, Shohreh Keshtkar, Caroline Duval, Johan de Vogel-van den Bosch, Michiel Kleerebezem, Michael Müller, and Roelof van der Meer. 2012. "Saturated Fat Stimulates Obesity and Hepatic Steatosis and Affects Gut Microbiota Composition by an Enhanced Overflow of Dietary Fat to the Distal Intestine." *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 303(5):G589-99.

Wong, Wai-man R., Emma Hawe, Lai K. Li, George J. Miller, Viviane Nicaud, Len A. Pennacchio, Steve E. Humphries, and Philippa J. Talmud. 2003. "Apolipoprotein AIV Gene Variant S347 Is Associated with Increased Risk of Coronary Heart Disease and Lower Plasma Apolipoprotein AIV Levels." *Circulation Research* 92(9):969–75.

World Health Organisation. 2017. "Maladies Cardiovasculaires." Retrieved March 21, 2020 (https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).

Wright, Damian P., Douglas I. Rosendale, and Anthony M. Roberton. 2000. "Prevotella Enzymes Involved in Mucin Oligosaccharide Degradation and Evidence for a Small Operon of Genes Expressed during Growth on Mucin." *FEMS Microbiology Letters* 190(1):73–79.

Wu, Jianfu, Yanan Liu, Zishan Dou, Tao Wu, Rui Liu, Wenjie Sui, Yan Jin, and Min Zhang. 2020. "Black Garlic Melanoidins Prevent Obesity, Reduce Serum LPS Levels and Modulate the Gut Microbiota Composition in High-Fat Diet-Induced Obese C57BL/6J Mice." *Food & Function* 11(11).

Wu, Shan, Lijie Pan, Haofeng Liao, Weifeng Yao, Ning Shen, Chaojin Chen, Dezhao Liu, and Mian Ge. 2020. "High-Fat Diet Increased NADPH-Oxidase-Related Oxidative Stress and Aggravated LPS-Induced Intestine Injury." *Life Sciences* 117539.

Wu, Weiche, Sisi Wang, Qing Liu, Tizhong Shan, Xinxia Wang, Jie Feng, and Yizhen Wang. 2020. "AMPK Facilitates Intestinal Long-Chain Fatty Acid Uptake by Manipulating CD36 Expression and Translocation." *FASEB Journal* (August 2019):4852–69.

Xiang, Shi-qin, Katherine Cianflone, David Kalant, and Allan D. Sniderman. 1999. "Differential Binding of Triglyceride-Rich Lipoproteins to Lipoprotein Lipase." 40.

Xie, Yan, Hitoshi Matsumoto, Susan Kennedy, Elizabeth P. Newberry, William Moritz, Brian J. DeBosch, Kelle H. Moley, Deborah C. Rubin, Brad W. Warner, Andrew L. Kau, Phillip I. Tarr, Todd N. Wylie, Kristine M. Wylie, and Nicholas O. Davidson. 2019. "Impaired Chylomicron Assembly Modifies Hepatic Metabolism Through Bile Acid–Dependent and Transmissible Microbial Adaptations." *Hepatology* 70(4):1168–84.

Xu, Su, Anthony Jay, Kellen Brunaldi, Nasi Huang, and James A. Hamilton. 2013. "CD36 Enhances Fatty Acid Uptake by Increasing the Rate of Intracellular Esterification but Not Transport across the Plasma Membrane." *Biochemistry* 52(41):7254–61.

Yabut, Julian M., Justin D. Crane, Alexander E. Green, Damien J. Keating, Waliul I. Khan, and Gregory R. Steinberg. 2019. "Emerging Roles for Serotonin in Regulating Metabolism: New Implications for an Ancient Molecule." *Endocrine Reviews* 40(4):1092–1107.

Yarandi, Shadi S., Gautam Hebbar, Cary G. Sauer, Conrad R. Cole, and Thomas R. Ziegler. 2011. "Diverse Roles of Leptin in the Gastrointestinal Tract: Modulation of Motility, Absorption, Growth, and Inflammation." *Nutrition* 27(3):269–75.

Young, Stephen G., Loren G. Fong, Anne P. Beigneux, Christopher M. Allan, Cuiwen He, Haibo Jiang, Katsuyuki Nakajima, Muthuraman Meiyappan, Gabriel Birrane, and Michael Ploug. 2019. "GPIHBP1 and Lipoprotein Lipase, Partners in Plasma Triglyceride Metabolism." *Cell Metabolism* 30(1):51–65.

Younossi, Zobair M. 2019. "Non-Alcoholic Fatty Liver Disease – A Global Public Health Perspective." *Journal of Hepatology* 70(3):531–44.

Yousefi, Maryam, Linheng Li, and Christopher J. Lengner. 2017. "Hierarchy and Plasticity in the Intestinal Stem Cell Compartment." *Trends in Cell Biology* 27(10):753–64.

Zanoni, Ivan, Renato Ostuni, Lorri R. Marek, Simona Barresi, Roman Barbalat, Gregory M. Barton, Francesca Granucci, and Jonathan C. Kagan. 2011. "CD14 Controls the LPS-Induced Endocytosis of

Toll-like Receptor 4." *Cell* 147(4):868–80.

Zhai, Zhenya, Xiaojun Ni, Chenglong Jin, Wenkai Ren, Jie Li, Jinping Deng, Baichuan Deng, and Yulong Yin. 2018. "Cecropin a Modulates Tight Junction-Related Protein Expression and Enhances the Barrier Function of Porcine Intestinal Epithelial Cells by Suppressing the MEK/ERK Pathway." *International Journal of Molecular Sciences* 19(7).

Zhang, Feng, Georgia Zarkada, Jinah Han, Jinyu Li, Alexandre Dubrac, Roxana Ola, Gael Genet, Kevin Boyé, Pauline Michon, Steffen E. Künzel, Joao Paulo Camporez, Abhishek K. Singh, Guo Hua Fong, Michael Simons, Patrick Tso, Carlos Fernández-Hernando, Gerald I. Shulman, William C. Sessa, and Anne Eichmann. 2018. "Lacteal Junction Zippering Protects against Diet-Induced Obesity." *Science* 361(6402):599–603.

Zhao, Jing, Hong Liang Rui, Min Yang, Li Jun Sun, Hong Rui Dong, and Hong Cheng. 2019. "CD36-Mediated Lipid Accumulation and Activation of NLRP3 Inflammasome Lead to Podocyte Injury in Obesity-Related Glomerulopathy." *Mediators of Inflammation* 2019.

Zhou, Anna, Jie Qu, Min Liu, and Patrick Tso. 2020. "The Role of Interstitial Matrix and the Lymphatic System in Gastrointestinal Lipid and Lipoprotein Metabolism." *Frontiers in Physiology* 11(January).

Zhu, Pengcheng, Yan yih Goh, Hwee Fang Alison Chin, Sander Kersten, and Nguan Soon Tan. 2012. "Angiopoietin-like 4: A Decade of Research." *Biosci. Rep* 32:211–19.

Zoccal, Karina F., Luiz G. Gardinassi, Carlos A. Sorgi, Alyne F. G. Meirelles, Karla C. F. Bordon, Isaias Glezer, Palmira Cupo, Alessandra K. Matsuno, Valdes R. Bollela, Eliane C. Arantes, Francisco S. Guimarães, and Lúcia Helena Faccioli. 2018. "CD36 Shunts Eicosanoid Metabolism to Repress CD14 Licensed Interleukin-1β Release and Inflammation." *Frontiers in Immunology* 9:890.