



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **30 janvier 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **MILARD Marine**

Titre de la thèse : « *Effets métaboliques des lipides polaires laitiers : mécanismes associés à la régulation de la barrière intestinale et effets spécifiques de la sphingomyéline in vitro* »



Résumé

Les lipides polaires (LP) laitiers (~2% des lipides du lait) présentent un potentiel bioactif élevé, notamment lié à leur richesse en sphingomyéline (SM, ~25% des LP). Nos hypothèses sont que les LP laitiers peuvent exercer certains de leurs effets bénéfiques par l'intermédiaire de la SM, notamment sur l'intégrité de la barrière intestinale et le microbiote, ce qui pourrait contribuer à réduire l'inflammation métabolique. Nous avons testé à long terme *in vivo* l'impact de régimes hyperlipidiques (HF) supplémentés en LP laitiers. *In vitro*, nous avons étudié l'effet des LP laitiers et de la SM (laitière ou d'œuf) sur l'expression des protéines de jonctions serrées. Nos travaux *in vitro* ont également permis de tester que l'interleukine-8 (IL-8), impliquée dans la maturation de l'épithélium intestinal, serait un acteur des modifications intestinales en réponse aux LP laitiers et/ou à la SM. L'impact à court terme d'un gavage chez la souris avec des LP laitiers ou de la SM laitière a également été étudié.

Après 8 semaines de régimes HF supplémentés en LP laitiers (1,6%) les souris présentent un moindre gain de poids en comparaison au régime HF. Nous observons une augmentation de *Bifidobacterium animalis* pour le groupe contenant 1,1% de LP laitiers. Le groupe nourri avec une supplémentation de 1,6% de LP laitiers présente une diminution de *Lactobacillus reuteri* et des cryptes coliques plus profondes. Nous retrouvons également une plus forte teneur en acide gras spécifiques des LP laitiers (C23:0, C24:0 et C24:1, présents dans la SM laitière) dans les lipides fécaux. Ces acides gras sont corrélés à la teneur en *Lactobacillus* spp. Parmi les protéines de jonctions serrées impliquées dans la perméabilité paracellulaire, seule l'expression de ZO-1 tend à être augmentée dans le duodénum. *In vitro*, lorsque les cellules Caco-2/TC7 sont incubées avec des micelles mixtes supplémentées en SM pure, une augmentation de l'expression génique des protéines de jonctions serrées, ainsi qu'une augmentation de la concentration d'IL-8 en apical et en basolatéral, sont observées. Ces effets sont également retrouvés avec la SM d'œuf, contrairement aux LP laitiers. L'incubation d'IL-8 recombinante humaine conduit à une augmentation de l'expression génique des protéines de jonctions serrées. Un gavage avec de la SM laitière pure chez la souris induit une augmentation de l'expression des homologues murins de l'IL-8.

Cette étude suggère que les LP laitiers peuvent limiter la prise de poids induite par un régime HF et moduler le microbiote intestinal. La présence de produits d'hydrolyse spécifiques de la SM pourrait expliquer les effets sur le côlon et le microbiote intestinal. Les résultats *in vitro*, suggèrent un impact spécifique de la SM sur la barrière intestinale. L'IL-8 semble impliquée dans la régulation de l'expression des protéines de jonctions serrées. Ces résultats contribuent à expliquer les effets bénéfiques démontrés des LP laitiers. L'exploration mécanistique des effets directs et/ou indirect de la SM et de l'IL-8 sur la barrière intestinale reste à élucider.

Mots-Clés : Nutrition, Lipides, Phospholipides, Sphingolipides, Lait, Intestin, Barrière intestinale, Microbiote, Jonctions serrées, Interleukine