

► L'intestin a toujours été considéré comme un simple organe de transport. Il ne se réduit pas cependant à cette seule fonction – certes vitale – d'acheminements des nutriments. Il faut dire que jusqu'aux deux dernières décennies, les processus de digestion et d'absorption des lipides étaient encore mal compris. En outre, on ne reconnaissait à l'intestin grêle aucune propriété modulant l'absorption et, moins encore on n'envisageait qu'il soit à la source de maladies chroniques comme l'athérosclérose. Pourtant, la capacité de transformation des aliments dans la lumière intestinale, la formation des lipoprotéines athérogéniques et l'abondance étonnante de peptides gastro-intestinaux suggèrent que l'épithélium intestinal dispose d'un potentiel considérable d'action au sein d'un grand nombre de voies métaboliques. Cet article de synthèse a pour but de faire le point sur l'avancement remarquable des connaissances dans le domaine de l'absorption des lipides diététiques, en insistant sur le rôle et la contribution des protéines clés pour ce qui se rapporte aux syndromes de malabsorption, ainsi qu'à ceux qui conduisent à l'hyperlipidémie et à l'athérosclérose. ◀



Avancées dans la dissection fonctionnelle du transport intestinal des lipides

Emile Levy, Marc-André Lavoie, Edgard Delvin, Ernest Seidman, Marie Lambert, Daniel Sinnett, Alain T. Sané, François Leblond, Schohraya Spahis, Claude C. Roy



E. Levy, A.T. Sané, F. Leblond, S. Spahis : Centre de recherche, CHU-Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine, Montréal, Québec, H3T 1C5 Canada. Département de nutrition, Université de Montréal, Montréal (Québec), Canada. E. Delvin : Centre de recherche, CHU-Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine, Montréal, Québec, H3T 1C5 Canada. Département de biochimie,

Université de Montréal, Montréal (Québec), Canada. M. Lambert, D. Sinnett, C.C. Roy : Centre de recherche, CHU-Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine, Montréal, Québec, H3T 1C5 Canada. Département de pédiatrie Université de Montréal, Montréal (Québec), Canada. M.A. Lavoie : Institut de cardiologie de Montréal, Université de Montréal, Montréal (Québec), Canada. E. Seidman : Institut de recherche, Université McGill, Campus MGH, C10.148.6, Montréal (Québec), Canada. emile.levy@recherche-ste-justine.qc.ca

pas là puisqu'ils servent de véhicules pour les vitamines liposolubles, interviennent dans la signalisation intracellulaire et participent à la formation des hormones et des eicosanoïdes [3]. Par ailleurs, les acides gras (AG) essentiels ω -6 et ω -3 peuvent moduler de nombreuses voies métaboliques et leur déficience affecte non seulement la fonction, mais aussi la croissance et le développement de l'organisme. Au vu des rôles importants mentionnés plus haut, on comprend les raisons pour lesquelles l'organisme s'est doté de mécanismes des plus sophistiqués afin d'acheminer les nutriments lipidiques aux différents tissus, défi non négligeable compte tenu de leur caractère hydrophobe. L'objectif de cet article est de faire le point sur les mécanismes

Les lipides, dont la consommation, très majoritairement sous la forme de triacylglycérols (TG), est de 100 g/jour, sont nécessaires au fonctionnement adéquat de l'organisme [1]. Ils forment les constituants primordiaux de l'ensemble des membranes plasmiques et intracellulaires. Outre cette propriété structurale, ils représentent les nutriments les plus riches en énergie. Leur β -oxydation dégage ~ 9 kcal par gramme, soit le double de l'énergie fournie par une quantité équivalente d'hydrates de carbone ou de protéines [2]. Leur rôle ne s'arrête

d'absorption intestinale des lipides tout en intégrant dans un corpus de concepts la masse des connaissances nouvellement acquises. En rassemblant les acquis les plus importants des dernières années auxquels notre équipe a d'ailleurs contribué, nous souhaitons illustrer la place que mérite l'intestin grêle, soit celle d'un organe exerçant des fonctions régulatrices et complexes pour moduler l'absorption et le métabolisme des lipides du régime alimentaire.

Digestion des lipides

Les aliments ingérés ne peuvent traverser la paroi intestinale et se rendre dans la circulation sanguine sans subir une hydrolyse enzymatique complète ou partielle. Dans le cas des lipides, la digestion est amorcée dans l'estomac où la lipase gastrique coupe les liens esters d'une proportion non négligeable de TG [4-6] qui constituent plus de 90 % des graisses alimentaires. Les TG restants sont hydrolysés en AG et 2-monoacylglycérols (2-MG) dans l'intestin grêle proximal par le complexe lipase-colipase pancréatique [7]. Les autres classes, à savoir les phospholipides (PL) et les esters de cholestérol (EC), sont respectivement dégradées par la phospholipase A2 et la cholestérol (CHOL) estérase, toutes deux sécrétées par le pancréas exocrine. On comprend la difficulté de contact entre ces enzymes lipolytiques hydrosolubles et les substrats lipidiques hydrophobes. Dans ces conditions, seuls les lipides à la surface des gros agrégats peuvent être accessibles aux enzymes lipolytiques, d'où l'importance du brassage mécanique péristaltique déployé par l'estomac et l'intestin et de l'effet émulsifiant des acides biliaires (AB). Grâce à leur effet détergent, essentiellement dû à la nature polaire et hydrosoluble d'une portion de la molécule et du caractère non polaire et liposoluble d'une autre

portion, les acides biliaires dispersent et transforment les gros amas lipidiques en fines gouttelettes ou micro-émulsions (contenant TG, PL et EC) plus accessibles aux enzymes digestives. Une fois que les AB atteignent la concentration critique de 1 à 2 mM, les produits de la digestion peuvent se regrouper en micelles chargées négativement et bien solubles renfermant les 2-MG, le CHOL libre, les lyso-PL et les AG à chaîne longue (AGCL).

Les AG produits dans l'estomac induisent la libération de l'hormone cholécystokinine (CCK) de la paroi intestinale, déclenchant ainsi le largage concomitant des enzymes pancréatiques et des AB formés dans le foie et entreposés dans la vésicule biliaire [8]. Nos études ont pu mettre en évidence l'importance de la lipase gastrique dans la digestion des graisses dès la période néonatale et lors de l'insuffisance pancréatique caractérisant la fibrose kystique du pancréas (mucoviscidose) [9, 10]. Cette maladie génétique autosomique récessive, la plus fréquente dans les populations caucasiennes, détruit le pancréas exocrine qui sécrète normalement enzymes et bicarbonate et entraîne une forte stéatorrhée. Dans ces conditions, l'activité de la lipase gastrique s'élève, ce qui atténue quelque peu la maldigestion des lipides. En revanche, d'autres travaux de notre équipe ont certes souligné les anomalies de la sécrétion biliaire et les dérangements de transport des lipides dans la muqueuse [11], mais de plus que la déficience en AG

Estomac	Lumière intestinale	Membranes microvillositaires	Cytosol	Réticulum endoplasmique		
				Enzymes	Apolipoprotéines	Assemblage des CM
Lipase gastrique	Lipase pancréatique	FABPpm	I-FABP	MGAT1	A-I	B-48
	Phospholipase A2	NPC1L1	L-FABP	MGAT2	A-IV	MTP
	Cholestérol estérase	SR-BI		MGAT3	B-48/B-100*	Sar1/GTPase
	Acides biliaires/Micelles	Annexin-2		DGAT1		
	Bicarbonates	CD-36		DGAT2		
		ABCA1		ACAT1		
		ABCG5		ACAT2		
		ABCG8				
		IBAT				
		I-BABP				

Tableau 1. Facteurs clés dans la digestion et l'absorption des lipides. Sont mentionnés à la fois les facteurs lumineux et intracellulaires qui déterminent l'absorption intestinale des lipides. Seules les enzymes considérées importantes dans l'estérification des lipides sont évoquées. * L'apo B-100 n'est retrouvée dans l'intestin qu'à la période périnatale et dans la lignée cellulaire Caco-2.

essentiels [12,13] qui s'installe chez la plupart des patients, peut contribuer à la malabsorption. Expérimentalement, la carence en AG essentiels perturbe de façon marquée le débit et la formation des AB, ainsi que la composition de la bile [14]. L'installation de ce cycle vicieux devra être évitée par un apport substantiel d'AG essentiels et éventuellement de TG structurés [7].

Après l'hydrolyse des lipides et la micellisation des produits de la digestion, ceux-ci se détachent des micelles et commencent à diffuser à travers la bordure en brosse. Cependant, le microenvironnement immédiat de la muqueuse constitue une pseudo barrière pour les phénomènes de diffusion et de transport étant donné sa composition bien spécifique [15]. En fait, les groupements acides du glycocalix des microvillosités abaisse le pH dans cette couche aqueuse dite «non remuée»; la protonation des AG est donc nécessaire pour qu'ils atteignent la membrane des microvillosités. Les AB, dont une minorité sont absorbés de façon passive par le jéjunum, continuent alors leur chemin jusqu'à l'iléon où ils sont absorbés grâce au transporteur membranaire IBAT (*ileal sodium-*

dependent bile acid transporter) et à une protéine cytosolique I-BABP (*ileal bile acid binding protein*) avant d'être transportés dans la veine porte jusqu'au foie. Il est important de noter qu'outre la déficience de lipolyse et/ou de la solubilisation par les AB, la malabsorption des graisses peut être due à une motilité intestinale perturbée (exemple : vagotomie ou gastrectomie), une altération du pH duodénal (Zollinger-Ellison), une cholestase (obstruction biliaire ou hépatopathie) ou une interruption de la circulation entéro-hépatique (résection iléale, déconjugaison des sels biliaires attribuable au syndrome de prolifération bactérienne).

Absorption des lipides

Si on a longtemps considéré la diffusion passive comme la voie d'entrée principale des produits lipolytiques

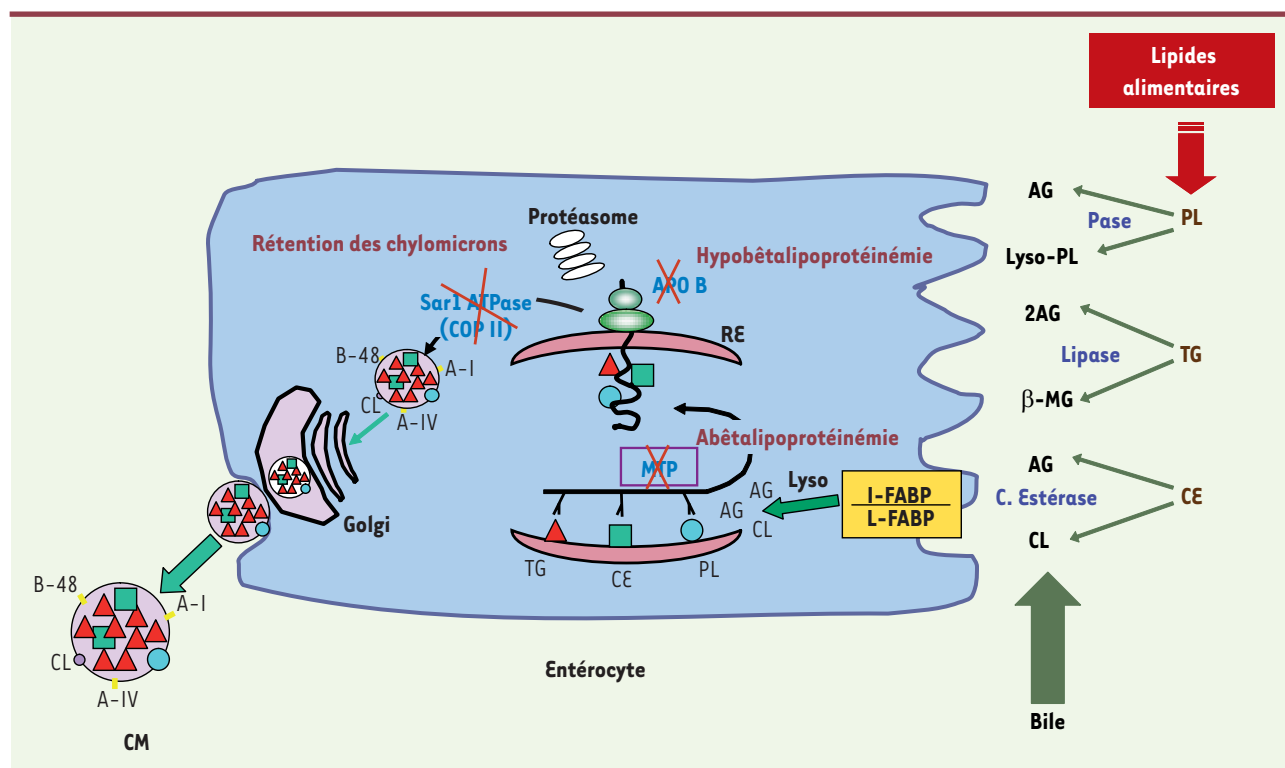


Figure 1. Représentation schématique de la phase d'absorption des lipides. À la suite de la phase digestive où les triacylglycérols (TG) sont hydrolysés par la lipase pancréatique, les esters de cholestérol par la cholestérol estérase et les phospholipides (PL) par la phospholipase (Pase), les produits lipolytiques sont émulsifiés par la bile et absorbés par l'entérocyte. Les transporteurs intracellulaires (FABP) se chargent alors de véhiculer les acides gras (AG), 2-monoacylglycérols (2-MG), lysophospholipides (lyso PL) et cholestérol libre (CL) jusqu'au réticulum endoplasmique (RE) où ils subissent une ré-estérification. Le transfert des TG, des PL et du CE à l'apolipoprotéine (apo) B-48 est assuré par *microsomal triglyceride transfer protein* (MTP), ce qui protège l'apo B-48 de la dégradation par le protéasome. D'autres apolipoprotéines sont annexées à la macromolécule lipoprotéinique qui est transférée à l'appareil du Golgi grâce au complexe COP II contenant Sar1 GTPase. Des défauts de l'apo B-48, MTP et Sar1 GTPase engendrent respectivement les pathologies : hypobétalipoprotéinémie, abétalipoprotéinémie et la maladie de rétention de chylomicron (CM) qui ne permettent pas la poursuite de l'itinéraire jusqu'à la membrane basolatérale pour libérer les CM.

dans les cellules absorbantes étant donné leur caractère lipophile, le concept a été remis en question devant la mise en évidence de transporteurs protéiques spécifiques sur la membrane microvillositaire.

Capture et excrétion des lipides par des protéines membranaires

On a identifié la protéine liant les AG, la FABPm (*Fatty Acid Binding Protein*) [16], qui manifeste une forte affinité pour les AGCL, ainsi que le NPC1L1 (*Niemann Pick C1 like 1*) [17], le récepteur «éboueur» SR-BI (*scavenger receptor de type BI*) [18], l'annexine-2 [19] et la protéine CD36 (*cluster of differentiation 36*) [20] pour le CHOL. Le rôle de chacune de ces protéines n'a pas encore été bien précisé et on ignore également leur capacité à interagir entre elles. Nos dernières études viennent à peine de révéler que l'inactivation de NPC1L1 affecte l'expression de SR-BI, ainsi que l'entrée et l'homéostasie du CHOL intracellulaire [21]. Cette observation est particulièrement importante car d'autres protéines prenant place sur la membrane apicale de l'entérocyte participent à l'efflux du CHOL intracellulaire vers la lumière intestinale. C'est le cas de l'ABCA1 (*ATP-Binding-Cassette transporter A1*) [22] et de l'ABCG5/G8 [23] qui sont, respectivement, mobilisés dans l'excrétion du CHOL et des stérols végétaux. Ces transporteurs potentiels pourraient bien, à l'instar de SR-BI, être modulés par des facteurs nutritionnels, hormonaux et pharmacologiques [24] et, tout comme l'ABCA1, l'ABCG5 et l'ABCG8, être sous le contrôle des facteurs transcriptionnels partenaires de la famille des récepteurs RXR-LXR. Dans ce contexte, il est raisonnable de penser qu'un déséquilibre entre les «capteurs» et les «excréteurs» déterminera l'ampleur de l'absorption du CHOL. Il est à noter qu'à part la fonction de capture de CHOL, le CD36 peut également participer au transport des acides gras. Néanmoins, des études sont nécessaires pour confirmer ce rôle.

Facilitation du trafic des AG par les protéines cytosoliques de liaison

Une fois les AG ancrés sur la membrane plasmique grâce à la contribution de la FABPm, ils sont transférés à des protéines cytosoliques de liaison des AG, soit les isoformes I-FABP (intestinale) et L-FABP (hépatique) toutes deux synthétisées par l'entérocyte. Nos observations suggèrent une fonction différente pour les deux : la L-FABP serait probablement chargée de faire converger les AGCL vers le réticulum endoplasmique (RE) pour la formation et la sécrétion des chylomicrons (CM) puisque peu de ces particules sont libérées par les cellules Caco-2 connues pour leur déficience en L-FABP [25,26]. De son côté, la I-FABP ne semble pas prêter son concours à cette voie et semblerait guider les AGCL vers d'autres compartiments intracellulaires. Comme l'a démontré notre récente étude, les enfants et adolescents exhibant un polymorphisme de I-FABP (se traduisant par une substitution de l'alanine par la thréonine à la position 54) présentent de plus grands risques d'être atteints de maladie cardiovasculaire [27]. En culture, des explants intestinaux indiquent également une capacité supérieure de la variante Ala54Thr du I-FABP à synthétiser les lipides et à produire les CM [28], ce qui avantagerait la consommation des AG par les organes périphériques aux dépens des glucides, faisant ainsi grimper les niveaux de glycémie et, par là, la résistance à l'insuline.

Estérification des lipides comme première étape de l'assemblage des CM

Une fois les produits lipolytiques dans le RE, ils sont tout d'abord ré-estérifiés avant d'être compactés dans les complexes lipoprotéïniques. La resynthèse passe tout d'abord par une acylation des AG sous forme d'acyl-coenzyme par une acyl-CoA synthétase dans le RE. Les acyl-CoA sont transférées au 2-MG puis forment des TG et par l'action successive des enzymes MGAT (*monoacylglycerol acyltransferase*) et DGAT (*diacylglycerol transferase*). À part cette voie appelée *mono-glyceride pathway* mise en jeu en phase post-prandiale [29], les TG peuvent également être formés par la voie *phosphatidic acid*, à partir du glycérol-3-phosphate, sous l'action de deux acylations successives par la glycérol phosphate acyltransférase (GPAT), suivies d'une déphosphorylation par la phosphatidate phosphohydrolase et d'une troisième acylation par la DGAT, commune aux deux voies. Ce sentier devient prépondérant en l'absence de MG dans les périodes inter-prandiales. Quant au CHOL, il est majoritairement ré-estérifié sous l'action de l'ACAT (*acyl-CoA cholesterol acyltransferase*). Finalement, les lyso-PL, issus de l'hydrolyse par la phospholipase A2, sont ré-acylés par des lyso-PL acyltransférases ou par la voie acide-phosphatidique-phosphorylcholine pour reformer des PL.

Codées par des gènes appartenant à des familles différentes, deux enzymes DGAT sont présentes dans l'entérocyte. DGAT1 et DGAT2 peuvent expliquer la formation des gouttelettes triglycéridiques, ainsi que leur partition entre le cytosol et le RE. La DGAT1 prendrait en charge les diacylglycérols passant d'une face à l'autre de la bicouche lipidique du RE selon un mécanisme de *flip flop* rapide [30], conduisant ainsi à la formation de TG cytosoliques, alors que la DGAT2 serait en charge de la formation de TG dans la lumière du RE.

ACAT1 et ACAT2, les deux formes de l'enzyme ACAT participent à l'estérification du CHOL dans l'intestin [31]. Les souris dont le gène ACAT2 est invalidé et que l'on maintient sous un régime riche en graisses et en CHOL ne développent pas une hypercholestérolémie. L'inhibition de l'ACAT2, localisée aussi dans le foie, entraîne une diminution de l'absorption intestinale du CHOL et s'accompagne d'un effet hypocholestérolémiant. Plusieurs compagnies tentent de mettre au point des molécules qui bloqueraient l'action de ACAT2 et ainsi limiteraient l'absorption du CHOL, ce qui renforcerait le traitement de l'hypercholestérolémie et de la cholélithiase.

Formation des CM

Les TG, EC et PL ainsi synthétisés sont combinés à l'apolipoprotéine (apo) B-48 sous l'action de la MTP (*micro-*

somal transfer protein) pour former les CM. Notons qu'une glycosylation des apolipoprotéines démarre dans le RE et va se poursuivre dans l'appareil de Golgi. Les CM vont transiter grâce au Sar1b GTPase vers l'appareil de Golgi où ils vont s'accumuler sous forme de grains de sécrétion [32]. Ces derniers vont être exocytés de la partie basale de la cellule épithéliale dans l'espace intercellulaire, acheminés vers la lame basale puis vers le tissu conjonctif sous-épithélial où ils gagnent le chylifère central de la villosité intestinale. Conformément à nos études, des aberrations génétiques (délétions ou mutations) dans l'apo B, le MTP et le Sar1b GTPase [33-37] vont entraîner des défauts d'enrobage et d'assemblage, ainsi que du trafic inter-organites, résultant en l'hypobétalipoprotéïnémie, l'abétalipoprotéïnémie et la rétention des CM. La malabsorption des lipides peut également se produire par une détérioration de la captation due à la diminution de la surface d'absorption et à une dysfonction de la muqueuse (comme c'est le cas dans la maladie coeliaque et la maladie de Whipple), les troubles du système lymphatique (comme dans la lymphangiectasie intestinale, la fibrose rétropéritonéale ou le lymphome) et la diminution de la surface intestinale (comme dans le syndrome de l'intestin court).

Protéasome, apo B et surproduction des CM

Comme nous l'avons mentionné plus haut, l'apo B-48 est essentielle à la formation et à la sécrétion des CM. Cependant, sa synthèse non régulée peut être nuisible. La voie protéolytique du protéasome représente la stratégie de vigilance majeure empruntée par la cellule pour limiter la production de l'apo B. Nos recherches nous ont amenés à constater que l'intestin peut contribuer à augmenter simultanément la synthèse de l'apo B-48 et les lipoprotéines riches en TG lors de la résistance à l'insuline et du diabète de type 2. Ce phénomène, contribuant à la dyslipidémie diabétique, peut être expliqué par une diminution de la dégradation de l'apoB, assurée par le dysfonctionnement du système ubiquitine-protéasome [38].

Conclusions

Ce survol succinct lève le voile sur la complexité des phases de digestion et d'absorption des lipides et met en évidence le rôle de l'intestin, non seulement dans les syndromes de malabsorption, mais aussi au sein des désordres hyperlipidémiques. Il y aura lieu de centrer les futures recherches sur ces deux champs d'exploration dans le but d'identifier d'autres acteurs clés qui pourraient constituer des cibles thérapeutiques. Ce domaine d'investigation est devenu tout à fait enthousiasmant

et prometteur à l'ère des approches protéomiques et génomiques. Ces approches permettront d'améliorer notre compréhension des rapports de cause à effet qui existent entre le régime alimentaire et certaines maladies chroniques qui frappent notre société telles que l'obésité, le diabète de type 2, l'athérosclérose, etc. La nutrition a tardé à explorer les zones frontalières où se côtoient la biologie et la médecine moléculaire. Le rattrapage effectué a conduit à l'émergence de la nutriginomique, cette nouvelle discipline qui couvre l'interaction entre les nutriments et l'expression des gènes; elle caractérise les produits des gènes, leur fonction physiologique, ainsi que leurs interactions. ♦

SUMMARY

Teasing out the various actors associated with the digestive and absorptive phases of intestinal transport

The small bowel has traditionally been considered a simple organ for the transport of food-stuffs. Although the function of nutrient delivery is vital, the digestive and absorptive phases of fat were poorly understood until the past two decades. Moreover, the small bowel was not thought to have any modulating transport properties nor a role in the genesis of chronic diseases such as atherosclerosis. Given its enormous capacity to transform nutrients and to synthesize atherogenic proteins and gastro-intestinal peptides, the intestinal epithelium plays a key role in a number of metabolic pathways. The aim of the brief review is to provide an update on recent advances in our understanding of the absorption of dietary lipids with emphasis on the role and contribution of key proteins to malabsorptive syndromes as well as hyperlipidemic syndromes and eventually to atherosclerosis. ♦

RÉFÉRENCES

- Mu H, Porsgaard T. The metabolism of structured triacylglycerols. *Prog Lipid Res* 2005 ; 44 : 430-48.
- Mu H, Hoy CE. The digestion of dietary triacylglycerols. *Prog Lipid Res* 2004 ; 43 : 105-33.
- Fernandis AZ, Wenk MR. Membrane lipids as signaling molecules. *Curr Opin Lipidol* 2007 ; 18 : 121-8.
- Ménard D, Monfils S, Tremblay E. Ontogeny of human gastric lipase and pepsin activities. *Gastroenterology* 1995 ; 108 : 1650-6.
- Levy E, Goldstein R, Freier S, et al. Gastric lipase in the newborn rat. *Pediatr Res* 1982 ; 16 : 69-74.
- Roy CC, Roulet M, Lefebvre D, et al. The role of gastric lipolysis on fat absorption and bile acid metabolism in the rat. *Lipids* 1979 ; 14 : 811-5.
- Borgstrom B. On the interactions between pancreatic lipase and colipase and the substrate, and the importance of bile salts. *J Lipid Res* 1975 ; 16 : 411-7.
- Hildebrand P, Beglinger C, Gyr K, et al. Effects of a cholecystokinin receptor antagonist on intestinal phase of pancreatic and biliary responses in man. *J Clin Invest* 1990 ; 85 : 640-6.
- Roy CC, Weber AM, Lepage G, et al. Digestive and absorptive phase anomalies associated with the exocrine pancreatic insufficiency of cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988 ; 7 (suppl 1) : S1-7.
- Peretti N, Marciel V, Drouin E, et al. Mechanisms of lipid malabsorption in Cystic Fibrosis: the impact of essential fatty acids deficiency. *Nutr Metab (Lond)* 2005 ; 2 (1) : 11.
- Abrams CK, Hamosh M, Lee TC, et al. Gastric lipase: localization in the human stomach. *Gastroenterology* 1988 ; 95 : 1460-4.
- Lepage G, Levy E, Ronco N, et al. Direct transesterification of plasma fatty acids for the diagnosis of essential fatty acid deficiency in cystic fibrosis. *J Lipid Res* 1989 ; 30 : 1483-90.
- Levy E, Lepage G, Bendayan M, et al. Relationship of decreased hepatic lipase activity and lipoprotein abnormalities to essential fatty acid deficiency in cystic fibrosis patients. *J Lipid Res* 1989 ; 30 : 1197-209.
- Levy E, Garofalo C, Thibault L, et al. Intraluminal and intracellular phases of fat absorption are impaired in essential fatty acid deficiency. *Am J Physiol* 1992 ; 262 : G319-26.
- Thomson AB, Schoeller C, Keelan M, et al. Lipid absorption: passing through the unstirred layers, brush-border membrane, and beyond. *Can J Physiol Pharmacol* 1993 ; 71 : 531-55.

16. Stremmel W. Uptake of fatty acids by jejunal mucosal cells is mediated by a fatty acid binding membrane protein. *J Clin Invest* 1988 ; 82 : 2001-10.
17. Altmann SW, Davis HR, Jr, Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004 ; 303 : 1201-4.
18. Levy E, Menard D, Suc I, et al. Ontogeny, immunolocalisation, distribution and function of SR-BI in the human intestine. *J Cell Sci* 2004 ; 117 : 327-37.
19. Smart EJ, De Rose RA, Farber SA. Annexin 2-caveolin 1 complex is a target of ezetimibe and regulates intestinal cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 3450-5.
20. Werder M, Han CH, Wehrli E, et al. Role of scavenger receptors SR-BI and CD36 in selective sterol uptake in the small intestine. *Biochemistry* 2001 ; 40 : 11643-50.
21. Sane AT, Sinnott D, Delvin E, et al. Localization and role of NPC1L1 in cholesterol absorption in human intestine. *J Lipid Res* 2006 ; 47 : 2112-20.
22. Repa JJ, Turley SD, Lobaccaro JA, et al. Regulation of absorption and ABC1-mediated efflux of cholesterol by RXR heterodimers. *Science* 2000 ; 289 : 1524-9.
23. Berge KE, Tian H, Graf GA, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000 ; 290 : 1771-5.
24. Peretti N, Delvin E, Sinnott D, et al. Asymmetrical regulation of scavenger receptor class B type I by apical and basolateral stimuli using Caco-2 cells. *J Cell Biochem* 2006 ; 100 : 421-33.
25. Levy E, Mehran M, Seidman E. Caco-2 cells as a model for intestinal lipoprotein synthesis and secretion. *FASEB J* 1995 ; 9 : 626-35.
26. Montoudis A, Delvin E, Menard D, et al. Intestinal-fatty acid binding protein and lipid transport in human intestinal epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006 ; 339 : 248-54.
27. Stan S, Lambert M, Delvin E, et al. Intestinal fatty acid binding protein and microsomal triglyceride transfer protein polymorphisms in French-Canadian youth. *J Lipid Res* 2005 ; 46 : 320-7.
28. Levy E, Menard D, Delvin E, et al. The polymorphism at codon 54 of the FABP2 gene increases fat absorption in human intestinal explants. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 39679-84.
29. Trotter PJ, Storch J. Fatty acid esterification during differentiation of the human intestinal cell line Caco-2. *J Biol Chem* 1993 ; 268 : 10017-23.
30. Farese RV, Jr., Cases S, Smith SJ. Triglyceride synthesis: insights from the cloning of diacylglycerol acyltransferase. *Curr Opin Lipidol* 2000 ; 11 : 229-34.
31. Chang CC, Sakashita N, Ornvold K, et al. Immunological quantitation and localization of ACAT-1 and ACAT-2 in human liver and small intestine. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 28083-92.
32. Siddiqi SA, Gorelick FS, Mahan JT, et al. COPII proteins are required for Golgi fusion but not for endoplasmic reticulum budding of the pre-chylomicron transport vesicle. *J Cell Sci* 2003 ; 116 : 415-27.
33. Jones B, Jones EL, Bonney SA, et al. Mutations in a Sar1 GTPase of COPII vesicles are associated with lipid absorption disorders. *Nat Genet* 2003 ; 34 : 29-31.
34. Levy E, Marcel YL, Milne RW, et al. Absence of intestinal synthesis of apolipoprotein B-48 in two cases of abetalipoproteinemia. *Gastroenterology* 1987 ; 93 : 1119-26.
35. Roy CC, Levy E, Green PH, et al. Malabsorption, hypocholesterolemia, and fat-filled enterocytes with increased intestinal apoprotein B. Chylomicron retention disease. *Gastroenterology* 1987 ; 92 : 390-9.
36. Levy E, Roy CC, Thibault L, et al. Variable expression of familial heterozygous hypobetalipoproteinemia: transient malabsorption during infancy. *J Lipid Res* 1994 ; 35 : 2170-7.
37. Ricci B, Sharp D, O'Rourke E, et al. A 30-amino acid truncation of the microsomal triglyceride transfer protein large subunit disrupts its interaction with protein disulfide-isomerase and causes abetalipoproteinemia. *J Biol Chem* 1995 ; 270 : 14281-5.
38. Zoltowska M, Ziv E, Delvin E, et al. Cellular aspects of intestinal lipoprotein assembly in Psammomys obesus: a model of insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes* 2003 ; 52 : 2539-45.

TIRÉS À PART

E. Levy

La politique Ses discours et ses silences



ISSN : 1292-2048 176 pages

La Célibataire

REVUE DE PSYCHANALYSE
clinique, logique, politique

Bon de commande

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **La politique – Ses discours et ses silences** :25 € + 3 € de port = **28 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

 Par chèque, à l'ordre de **EDK** Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard


Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | |

 Je souhaite m'abonner à La Célibataire et recevoir des compléments d'information



**TROUVER UN JOB C'EST
D'ABORD AVOIR UNE ADRESSE**

**TROUVER UNE ADRESSE C'EST
D'ABORD AVOIR UN JOB...**

**SEULE L'ACTION DURABLE PERMET DE BRISER
LE CYCLE INFERNAL DE LA PAUVRETÉ.**

AIDEZ-NOUS À LES AIDER
www.armedusalut.fr

SECOURIR, ACCOMPAGNER, RECONSTRUIRE
La Fondation de l'Armée du Salut



BULLETIN DE SOUTIEN à découper et à nous renvoyer avec votre don à : Fondation de l'Armée du Salut, 60 rue des Frères-Flavien 75976 Paris Cedex 20. Merci.

OUI, je participe aux actions de la Fondation de l'Armée
du Salut, je fais un don dès maintenant de :

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> 15 € | <input type="checkbox"/> 28 € ← 7 soupes de nuit servies dans la rue* |
| <input type="checkbox"/> 45 € | <input type="checkbox"/> 60 € ← 15 repas chauds dans l'un de nos centres* |
| <input type="checkbox"/> 100 € ← 15 personnes reçoivent un nécessaire de toilette et d'hygiène pour une semaine* | <input type="checkbox"/> Autre : € |

* Pits moyen national.

Votre don bénéficie de 75% de déduction fiscale, sur votre revenu net imposable, dans la limite de 488 €.

Nom : _____

Prénom : _____

Adresse : _____

Code postal : | | | | |

Ville : _____

Courriel (facultatif) : _____ @

Téléphone (facultatif) : _____

La loi Informatique et Libertés de 1978 vous permet d'exercer vos droits d'accès, de rectification ou de suppression des données vous concernant dans notre fichier. De plus, si vous ne souhaitez pas que votre adresse soit prêtée à d'autres organismes, il vous suffit de nous écrire pour nous le demander.