

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Frères Mentouri Constantine 1



Institut de la Nutrition, de l'Alimentation et des Technologies Agro-Alimentaires



N° d'ordre : 20/DS/2021

N° de série : 04/IN/2021

Thèse de Doctorat en Sciences
Spécialité : Sciences Alimentaires

Présentée par :
M. Adel BENSALÉM

**Comportement alimentaire et signalisation via le récepteur TGR5 de
l'homéostasie lipido-glucidique et énergétique et polymorphisme dans
l'obésité**

Soutenue le 10/02/2021, devant le jury composé de :

Présidente :	Pr OULAMARA H.	INATAA, Univ. Frères Mentouri Constantine 1, Algérie
Directeur :	Pr AGLI A.N.	Univ. Mohamed Khider, Biskra, Algérie
Co-directeur :	Pr KHAN N.A.	Univ. Bourgogne -INSERM UMR1231, Dijon, France
Examineurs :	Pr BENATALLAH L.	INATAA, Univ. Frères Mentouri Constantine 1, Algérie
	Pr BENAMMAR C.E.	Univ. Abou Bekr Belkaid, Tlemcen, Algérie

Remerciements

Avec l'aide de Dieu tout puissant, j'ai pu achever cette thèse, il me tient aussi à cœur de remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation et à l'aboutissement de ce travail.

J'aimerais en tout premier lieu adresser une profonde reconnaissance à mon directeur de thèse **Mr AGLI Abdel-Nacer**, Professeur à l'Université Mohamed Khider Biskra, pour m'avoir accueilli au sein de son équipe au Laboratoire Nutrition et Technologie Alimentaire (LNTA - INATAA - UPMC-1), et fait l'honneur de m'encadrer au cours de toute ma formation universitaire. Merci pour avoir toujours été disponible et pour m'avoir guidé tout en me laissant libre dans mes choix. Je tiens à lui exprimer ma profonde reconnaissance pour la qualité de son encadrement tant sur le plan scientifique qu'humain.

Il m'est agréable de remercier du fond du cœur mon co-directeur de thèse **Mr Naim Akhtar KHAN**, Professeur CE de l'Université de Bourgogne-Franche Comté (Dijon, France). Merci d'avoir accepté de codiriger ma thèse et de m'avoir accueilli au sein du laboratoire "Physiologie de la Nutrition et Toxicologie, NuTox - INSERM U1231", ce qui m'a permis de réaliser une partie de cette thèse sur un sujet qui me tenait particulièrement à cœur. Un grand merci pour ses précieux conseils et pour l'incroyable rigueur scientifique qu'il a su me faire partager, et particulièrement de m'avoir appris l'art de la rédaction.

Je tiens à remercier **Mme OULAMARA Hayet**, Professeur à l'INATAA - UPMC 1, de me faire l'honneur de présider le jury de soutenance de cette thèse. Toute ma gratitude pour votre précieuse aide et de n'avoir négligé aucun effort pour m'apporter soutien et recommandation durant la réalisation de cette thèse. Soyez assuré de ma profonde gratitude et de ma haute considération.

Que **Mme BENATALLAH Leila**, Professeur à l'INATAA - UPMC1, trouve ici l'expression de ma plus haute considération et de ma sincère reconnaissance pour avoir accepté d'examiner ce travail. J'exprime ma profonde gratitude et mes plus vifs remerciements à **Mr BENAMMAR Chahid-Elhocine**, Professeur à l'Université Abu Baker Belkaid Tlemcen, pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant d'examiner cette thèse. Les remarques, les suggestions et les critiques que vous allez m'apporter vont, sans doute, me permettre d'enrichir le contenu de ce travail et d'aborder d'autres perspectives.

Je suis très reconnaissant à tous les membres du laboratoire «NuTox - INSERM U1231 - Dijon (France), tout particulièrement **Mr Aziz Hichami**, Maître de Conférences à l'Université de Bourgogne-Franche Comté (Dijon, France), pour son aide et pour m'avoir initié aux techniques expérimentales et pour son soutien permanent tant scientifique que moral. Mes vifs remerciements s'adressent également à **Mme Khan Amira Sayed** et à **Mr Babar Murtaza**, qui ont collaboré aux différents travaux que j'ai menés, pour leurs discussions et leurs aides qui ont bien éclairé ma lanterne sur la signalisation calcique. Je remercie également **Mr Mustapha Berrichi**, c'est grâce à ses échantillons du sang que j'ai pu réaliser la partie de polymorphisme génétique. Je remercie également tous les sujets qui ont participé à la réalisation de notre enquête.

Merci à tous ceux qui ont cru, croient et croiront toujours en moi : mes parents, mes frères et sœurs, leur soutien indéfectible, leur appui à mes projets m'incitent à continuer et à réaliser tous mes rêves. Sans oublier évidemment mon trésor, ma femme pour son affection, sa bonté, son soutien, et surtout sa patience. Un grand merci également, plein d'amour et de tendresse, pour mes enfants, que Dieu vous protège tous.

Un simple merci ne serait pas suffisant pour tous mes amis, à qui je dois une grande vénération.

Adel

SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

INTRODUCTION	1
SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE	4
1. DÉFINITION DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE	4
2. DÉTERMINANTS DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE.....	4
2.1. Déterminants physiologiques	4
2.2. Déterminants psychoaffectifs	5
2.3. Déterminants socioculturels	6
2.4. Déterminants cognitifs	6
2.5. Déterminants économiques	7
2.6. Déterminants géographiques	7
2.7. Abondance des aliments	7
3. COMPORTEMENT ALIMENTAIRE ET HOMÉOSTASIE ÉNERGÉTIQUE.....	8
4. RÉGULATION DE LA PRISE ALIMENTAIRE	8
4.1 Régulation centrale.....	8
4.1.1 Hypothalamus.....	9
4.1.2. Noyaux du tractus solitaire	11
4.1.3. Aire tegmentale ventrale.....	11
4.1.4. Neurones hypothalamiques et homéostasie énergétique.....	12
4.2. Régulation périphérique	12
4.2.1. Signaux de régulation à court terme	13
4.2.2. Signaux de régulation à long terme	13
5. RYTHMICITÉ DES PRISES ALIMENTAIRES	13
5.1. Rythmicité des prises alimentaires	13
5.2. Description d'un épisode de prise alimentaire	14
5.3. Mécanismes de déclenchement du repas	15
5.3.1. Appétit, déterminant de la prise alimentaire.....	15
5.3.2. Signal de la faim, déclencheur de la prise alimentaire.....	15
5.4. Mécanismes d'arrêt de la prise alimentaire	16
5.4.1. Rassasiement et satiété	16
5.4.2. Cascade de la satiété	17
6. MARQUEURS DE RÉGULATION DE LA PRISE ALIMENTAIRE	19
6.1. Marqueurs comportementaux	19
6.1.1. Sensations subjectives ou motivations alimentaires	19
6.1.2. Apports alimentaires.....	23
6.1.3. Intervalles interprandiaux	24
6.2. Marqueurs physiologiques	24
6.2.1. Marqueurs hormonaux de la régulation à court terme	24
6.2.2. Marqueurs hormonaux de la régulation à long terme	25
7. FACTEURS INFLUENÇANTS LA PRISE ALIMENTAIRE.....	26
7.1. Effet de la composition en nutriments sur la prise alimentaire	27
7.1.1. Pouvoir satiétogène des protéines.....	27
7.1.2. Effet rassasiant et satiétogène des fibres.....	28
7.1.3. Intérêt des glucides lentement digestibles	28
7.1.4. Effet rassasiant et satiétogène des lipides	29

7.2.	Effets des caractéristiques physico-chimiques et des propriétés sensorielles des aliments.	29
7.2.1.	Densité énergétique	29
7.2.2.	Volume du repas	30
7.2.3.	Etat physique de l'aliment	30
7.2.4.	Palatabilité de l'aliment	30
7.2.5.	Variété et diversité des aliments	30
7.3.	Facteurs individuels ou caractéristiques du mangeur	31
7.3.1.	Age de l'individu	31
7.3.2.	Agressions physiques	31
7.3.3.	Contrôle cognitif de la prise alimentaire	32
7.3.4.	Activité physique	32
7.4.	Facteurs socioculturels, familiaux et environnementaux	32
7.4.1.	Facteurs socioculturels et familiaux	32
7.4.2.	Facteurs environnementaux	33
8.	ACIDES BILIAIRES ET RÉCEPTEUR TGR5	33
8.1.	Acides biliaires	34
8.1.1.	Biosynthèse des acides biliaires	34
8.1.1.1.	Synthèse hépatique des acides biliaires primaires	34
8.1.1.2.	Biotransformation intestinale des acides biliaires	35
8.1.2.	Physiologie du cycle entéroépatique des acides biliaires	36
8.1.3.	Rôles des acides biliaires	38
8.2.	Récepteur TGR5	38
8.2.1.	Découverte TGR5	38
8.2.2.	Gène TGR5 et sa structure	40
8.2.3.	Expression du récepteur TGR5	40
8.2.4.	Agonistes du récepteur TGR5	41
8.2.5.	Effets biologiques de l'activation TGR5	41
MATÉRIEL ET MÉTHODES		43
1.	CONTRÔLE DE LA RÉGULATION DE LA PRISE ALIMENTAIRE	43
1.1.	Population d'étude et champ de l'enquête	43
1.2.	Procédure et protocole de déroulement de l'étude	44
1.3.	Plats servis	46
1.4.	Élaboration et description du questionnaire	47
1.4.1.	Identification des sujets	48
1.4.2.	Comportement alimentaire des sujets	48
1.4.3.	Évaluation subjective et objective de l'appétit	49
1.4.3.1.	Évaluation subjective par échelle visuelle analogique	49
1.4.3.2.	Évaluation objective par estimation des apports nutritionnels	51
1.4.3.3.	Évaluation objective par estimation des intervalles interprandiaux	51
1.4.4.	Mesures anthropométriques	52
1.5.	Difficultés rencontrées	52
2.	IMPLICATION DU TGR5 DANS LES PRÉFÉRENCES ALIMENTAIRES ET L'OBÉSITÉ	53
2.1.	Animaux et conditions d'hébergement	53
2.2.	Protocole conceptuel de l'étude	53
2.3.	Préparation du régime hyperlipidique	55
2.4.	Test de préférence alimentaire	56
2.5.	Dosage des paramètres biochimiques sanguins	57
2.5.1.	Dosage du cholestérol plasmatique	57

2.5.2.	Dosage des triglycérides plasmatiques	58
2.5.3.	Dosage de la glycémie, de l'insulinémie et calcul de l'indice HOMA-IR	58
2.6.	Test de tolérance au glucose intra-péritonéal	60
2.7.	Analyse de la composition corporelle	60
2.8.	Analyse de l'activité physique et du profil métabolique	61
2.9.	Analyse histologique du tissu hépatique	61
2.10.	Dosage du cholestérol et des triglycérides hépatiques	62
2.11.	Détermination du profil en acides gras du tissu hépatique	63
2.11.1.	Extraction des lipides totaux	63
2.11.2.	Saponification et méthylation	64
2.11.3.	Analyse des acides gras par chromatographie en phase gazeuse	64
2.11.4.	Calcul de l'indice d'activité de l'enzyme stéaroyl-CoA désaturase 1	66
2.12.	Détermination de l'expression des ARNm	66
2.12.1.	Extraction des ARNm totaux avec TRIZOL Reagent	66
2.12.2.	Dosage des ARNm par spectrophotométrie UV	67
2.12.3.	Obtention des ADNc par réaction de transcription inverse	67
2.12.4.	Réactions en chaîne par polymérase	68
2.13.	Isolation des cellules gustatives à partir des papilles caliciformes de souris	69
2.14.	Mesure de la signalisation calcique	70
2.15.	Mesure des concentrations de GLP-1 et PYY	71
2.16.	Dosage des lipopolysaccharides plasmatiques	72
3.	GÉNOTYPAGE DU TGR5 CHEZ UNE POPULATION D'ENFANT	73
3.1.	Recrutement de sujets humains	74
3.2.	Extraction d'ADN génomique	74
3.3.	Contrôle qualitatif et quantitatif des ADN	74
3.4.	Caractéristiques des SNPs étudiés	75
3.5.	Génotypage par PCR en Temps Réel	75
3.5.1.	Principe du génotypage par la technique TaqMan®	76
3.5.2.	Protocole expérimental de génotypage	78
3.5.3.	Préparation des échantillons et du mix réactionnel	79
3.5.4.	Programmation des conditions d'amplifications	79
3.5.5.	Lecture et analyse des données de génotypage	79
4.	SAISIE ET TRAITEMENT STATISTIQUE DES DONNÉES	80
	RESULTATS	82
1.	DÉTERMINANTS COMPORTEMENTAUX DU CONTRÔLE DE L'APPÉTIT	82
1.1.	CARACTÉRISATION DES SUJETS	82
1.1.1.	Répartition des sujets selon l'état pondéral	82
1.1.2.	Répartition des sujets selon la pratique de l'activité physique	82
1.1.3.	Répartition des sujets selon la prise du tabac et le stress	83
1.2.	COMPORTEMENT ALIMENTAIRE DES SUJETS	83
1.2.1.	Régularité de prise des repas	83
1.2.2.	Comportement de grignotage	84
1.2.3.	Importance accordée aux repas	84
1.2.4.	Durée du déjeuner	85
1.2.5.	Aspect convivial des prises alimentaires	85
1.2.6.	Ajout habituel d'exhausteurs de goût aux plats	85
1.2.7.	Facteurs influençant la prise alimentaire	86
1.2.8.	Expression des sensations de faim	86

1.2.9.	Ordre de préférence des plats servis	87
1.2.10.	Habitude et préférence de consommation des plats servis.....	87
1.2.11.	Constituants consommés des plats servis	88
1.2.12.	Raisons d'arrêt de la prise du repas	89
1.2.13.	Appréciation globale des plats servis	90
1.3.	ÉVALUATIONS SUBJECTIVES ET OBJECTIVES DE L'APPÉTIT	90
1.3.1.	Evaluations subjectives.....	90
1.3.1.1.	Sensations subjectives de l'appétit préprandial	90
1.3.1.2.	Sensations subjectives du rassasiement	92
1.3.1.3.	Évolution des sensations subjectives de l'appétit postprandial	92
1.3.2.	Evaluations objectives	93
1.3.2.1.	Durée préprandiale	93
1.3.2.2.	Durée postprandiale.....	94
1.3.2.3.	Apports nutritionnels moyens.....	94
1.4.	FACTEURS INFLUENCANTS LA PRISE ALIMENTAIRE	95
1.4.1.	Facteurs influençant les apports nutritionnels	95
1.4.1.1.	Apports énergétiques et durée préprandiale	95
1.4.1.2.	Apports énergétiques selon les sensations subjectives de l'appétit	96
1.4.1.3.	Apports énergétiques et importance du repas.....	97
1.4.1.4.	Apports nutritionnels selon les plats servis	97
1.4.1.5.	Apports nutritionnels selon la palatabilité des plats	98
1.4.1.6.	Apports nutritionnels selon le nombre de constituants du repas consommés.....	99
1.4.1.7.	Apports énergétiques selon la présence de convives	99
1.4.1.8.	Apports énergétiques selon la durée du repas	99
1.4.2.	Facteurs influençant la durée prandiale.....	100
1.4.2.1.	Durée de la prise alimentaire selon les plats servis	100
1.4.2.2.	Durée de la prise alimentaire selon la préférence du plat servi	100
1.4.2.3.	Durée de la prise alimentaire selon la présence de convives	101
1.4.3.	Facteurs influençant le rassasiement	101
1.4.3.1.	Sensations subjectives du rassasiement et apports nutritionnels	101
1.4.3.2.	Sensations subjectives du rassasiement et constituants du repas consommés.....	102
1.4.3.3.	Sensations subjectives du rassasiement selon l'agrément des repas.....	103
1.4.4.	Facteurs influençant la durée postprandiale.....	103
1.4.4.1.	Sensations subjectives du rassasiement et durée postprandiale.....	103
1.4.4.2.	Durée postprandiale selon les apports nutritionnels et la densité énergétique	103
2.	IMPLICATION DU TGR5 DANS LES PRÉFÉRENCES ALIMENTAIRES ET L'OBÉSITÉ .	104
2.1.	Composition nutritionnelle et profil en acides gras des régimes	104
2.2.	Évolution du poids des souris.....	106
2.3.	Consommation alimentaire et énergétique	106
2.4.	Analyse de la composition corporelle	107
2.5.	Dépense énergétique et activité physique.....	108
2.6.	Glycémie, insulïnémie et indice HOMA-IR.....	108
2.7.	Test de tolérance au glucose.....	109
2.8.	Cholestérolémie et triglycéridémie.....	110
2.9.	Poids du tissu hépatique et du tissu adipeux blanc.....	110
2.10.	Taux du cholestérol et des triglycérides hépatiques	111
2.11.	Analyse des coupes histologiques du foie	111
2.12.	Profil en acides gras du tissu hépatique.....	112

2.13. Préférences alimentaires spontanées	113
2.14. Signalisation calcique.....	114
2.15. Dosage du GLP-1 dans le sang et dans les cellules gustatives en culture	115
2.16. Dosage du PYY dans le sang et dans les cellules gustatives en culture	115
2.17. Expression des ARNm des gènes impliqués dans le métabolisme lipidique hépatique	116
2.18. Expression du gène CD36 dans le foie et dans les papilles gustatives.....	117
2.19. Expression des cytokines proinflammatoires	118
2.20. Expression de la cytokine anti-inflammatoire IL10	119
2.21. Expression des ARNm de protéines de jonctions serrées de l'intestin.....	119
2.22. Concentration des lipopolysaccharides dans le plasma.....	119
3. POLYMORPHISME DU GÈNE TGR5 ET OBÉSITÉ.....	120
3.1. Caractéristiques de la population étudiée.....	120
3.2. Fréquences de distribution allélique et génotypique	120
3.3. Association des SNPs étudiés avec l'obésité.....	121
DISCUSSION	123
1. DÉTERMINANTS COMPORTEMENTS DU CONTRÔLE DE LA PRISE ALIMENTAIRE .	123
1.1. Caractéristiques des sujets et modulation de la prise alimentaire	123
1.2. Facteurs influençant les apports nutritionnels.....	125
1.2.1. Durée préprandiale.....	125
1.2.2. Sensations subjectives de l'appétit	125
1.2.3. Importance du repas et préférence du plat.....	126
1.2.4. Forme physique du plat de résistance.....	127
1.2.5. Densité énergétique et palatabilité.....	127
1.2.6. Nombre de constituants des plats et convivialité.....	128
1.3. Facteurs influençant le rassasiement et la durée postprandiale.....	129
1.3.1. Nombre de constituants consommés.....	129
1.3.2. Densité énergétique et palatabilité.....	129
1.3.3. Apports nutritionnels	130
1.3.3.1. Apports en protéines.....	130
1.3.3.2. Apports en glucides	131
1.3.3.3. Apports en lipides.....	132
1.3.3.4. Apports en fibres	132
2. IMPLICATION DU TGR5 DANS LES PRÉFÉRENCES ALIMENTAIRES ET L'OBÉSITÉ .	134
2.1. Effet obésogène du régime HFD plus prononcé chez les TGR5 ^{-/-}	134
2.2. Glycémie, insulino-résistance et GLP-1 plasmatique.....	135
2.3. Hyperlipidémie et stéatose hépatique.....	137
2.4. Statut inflammatoire.....	140
2.5. Préférences alimentaires lipidiques et signalisation via le TGR5	141
3. ASSOCIATION DU POLYMORPHISME DU GÈNE TGR5 AVEC L'OBÉSITÉ.....	143
CONCLUSION.....	145

Références bibliographiques

Annexe : questionnaire sur "comportement alimentaire et évaluation de l'appétit

Publication et communications scientifiques

Liste des abréviations

ACC1	acetyl-CoA carboxylase 1
ADN	acide désoxyribonucléique
ADNc	ADN complémentaire
AGMI	acides gras monoinsaturés
AGPI	acides gras polyinsaturés
AgRP	<i>agouti related protein</i>
ARNm	acide ribonucléique messenger
CCK	cholécystokinine
CD36	<i>cluster of differentiation 36</i>
CLAMS	<i>comprehensive laboratory animal monitoring system</i>
Clnd7	<i>claudine 7</i>
CPT1 β	carnitine palmitoyltransferase 1 β
DE	densité énergétique
DO	densité optique
DPP4i	dipeptidyl peptidase 4 inhibiteur
ELIZA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EVA	échelle visuelle analogique
FAS	<i>fatty acid synthase</i>
FXR	<i>farnesoid X Receptor</i>
GLP-1	<i>glucagon-Like Peptide 1</i>
CPGR	récepteur couplé à la protéine G
HES	hématoxyline ésoine safran
HFD	<i>high-fat diet</i>
HOMA-IR	<i>homeostasis model assessment-insulin resistance</i>
IL-10	interleukin 10
IL-1 β	interleukin 1 β
IL-6	interleukin 6
IMC	indice de masse corporelle
IPGTT	<i>intraperitoneal glucose tolerance test</i>
LA	<i>linoleic acid</i> ou acide linoléique
LC-MS/MS	<i>liquid chromatography - tandem mass spectrometry</i>
LPS	lipopolysaccharides
MMA	masse métabolique active
ND	<i>normal diet</i>
OMS	organisation mondiale de la santé
ORO	huile Red-O
PPAR α	<i>peroxisome proliferator-activated receptor α</i>
PYY	peptide tyrosine-tyrosine
RER	rapport d'échange respiratoire (ou quotient respiratoire)
RPMI	<i>roswell park memorial institute medium</i>
RT-qPCR	reverse transcriptase –réaction en chaîne par polymérase quantitative
SCD1	stearyl CoA désaturase 1
SNP	single nucleotide polymorphism,
SREBP	<i>sterol regulatory element-binding proteins</i>
TBC	<i>taste bud cells</i>
TG	triglycérides
TGR5	<i>takeda G protein-coupled receptor 5</i>
TGR5 $^{-/-}$	<i>TGR5 knock-out mice</i>
TNF- α	<i>tumor necrosis factor α.</i>
VIC/FAM	Fluophores ou fluochromes
WT	<i>wild type</i>
ZO1	<i>Zonulaoccludens 1</i>
α -MSH	alpha stimulante de la mélanocortine

Liste des figures

Figure 1. Grands déterminants du comportement alimentaire	5
Figure 2. Localisation des grandes structures centrales régulatrices du comportement alimentaire..	9
Figure 3. Anatomie de l'hypothalamus.....	9
Figure 4. Principales voies de régulation de la faim et de la satiété au niveau hypothalamique.....	12
Figure 5. Phases successives du comportement alimentaire	14
Figure 6. Principales composantes de l'appétit.....	15
Figure 7. Cascade de la satiété, et les événements périphériques et centraux qui y sont associés ...	17
Figure 8. Exemple d'utilisation d'EVA et sa traduction en profil de faim	21
Figure 9. Schéma du métabolisme des acides biliaires chez les mammifères.....	35
Figure 10. Cycle entérohépatique des acides biliaires	37
Figure 11. Structure 3D du récepteur TGR5.	40
Figure 12. Effets biologiques de TGR5	42
Figure 13. Protocole de l'enquête	45
Figure 14. Mesures subjectives et objectives de l'appétit durant l'épisode alimentaire	49
Figure 15. Exemple d'utilisation d'échelle visuelle analogique	50
Figure 16. Diagramme conceptuel des expériences <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i>	55
Figure 17. Représentation du test à double choix	57
Figure 18. Principe de détermination colorimétrique du cholestérol plasmatique	57
Figure 19. Principe de détermination colorimétrique des TG plasmatiques	58
Figure 20. Principe de la technique ELISA Sandwich.....	59
Figure 21. Extraction des lipides hépatiques totaux.....	63
Figure 22. Saponification et méthylation des lipides	64
Figure 23. Principes de la chromatographie en phase gazeuse	65
Figure 24. Programme de température utilisé en CPG.....	65
Figure 25. Cycles de la q-PCR.....	69
Figure 26. Isolation des papilles gustatives.....	70
Figure 27. Schéma explicatif du principe de la technologie TaqMan®.....	77
Figure 28. Utilisation de la fluorescence dans la technologie TaqMan®	77
Figure 29. Schéma résumant la procédure de génotypage par la technologie TaqMan®	78
Figure 30. Détermination des génotypes par discrimination allélique selon la fluorescence.....	80
Figure 31. Répartition des sujets selon l'état pondéral	82
Figure 32. Raisons de la pratique de l'activité physique	83
Figure 33. Répartition des sujets selon la prise journalière habituelle des repas	83
Figure 34. Répartition des sujets selon le saut des repas.....	84
Figure 35. Raisons de grignotage chez les sujets	84
Figure 36. Répartition des sujets selon l'importance accordée aux repas.....	84
Figure 37. Répartition des sujets selon la durée du déjeuner	85
Figure 38. Répartition des sujets selon la convivialité des repas	85
Figure 39. Répartition des sujets selon l'habitude d'ajout des exhausteurs de goût	86
Figure 40. Facteurs influençant l'alimentation des sujets.....	86
Figure 41. Expression des sensations de faim.....	86
Figure 42. Critères de préférence des plats selon leurs constituants	87
Figure 43. Habitude et préférence de consommation du plat servi	88
Figure 44. Taux de consommation des constituants des plats servis	88

Figure 45. Répartition des sujets selon le nombre de constituants des plats servis.....	88
Figure 46. Raisons d'arrêt de manger	89
Figure 47. Aliments désirés à être servis au déjeuner	89
Figure 48. Appréciation générale sur les plats servis	90
Figure 49. Répartition des sujets selon les estimations subjectives de l'appétit préprandial.....	91
Figure 50. Répartition des sujets selon les estimations subjectives du rassasiement	92
Figure 51. Évolution des sensations subjectives de l'appétit pendant 4 heures après le déjeuner	93
Figure 52. Répartition des sujets selon l'intervalle de la durée préprandiale	93
Figure 53. Répartition des sujets selon la durée postprandiale	94
Figure 54. Distribution des apports énergétiques selon la densité énergétique des plats	95
Figure 55. Apports énergétiques selon la durée préprandiale	96
Figure 56. Apports énergétiques selon l'importance du repas	97
Figure 57. Distribution des apports énergétiques selon la présence de convives.....	99
Figure 58. Apports énergétiques moyens selon la durée de la prise alimentaire.....	100
Figure 59. Durée de la prise alimentaire selon la préférence du plat servi.....	100
Figure 60. Durée de la prise alimentaire selon la présence de convives	101
Figure 61. Durée postprandiale selon les apports nutritionnels et la densité nutritionnelle	104
Figure 62. Evolution du poids de souris.....	106
Figure 63. Consommation alimentaire et apports énergétiques	107
Figure 64. Analyse de la composition corporelle.....	107
Figure 65. Dépense énergétique et activité physique	108
Figure 66. Glycémie basale.....	108
Figure 67. Dosage de l'insulinémie.....	109
Figure 68. Indice HOMA – IR	109
Figure 69. Glycémie durant le test de tolérance au glucose	110
Figure 70. Taux plasmatiques en cholestérol et en triglycérides.....	110
Figure 71. Poids du tissu hépatique et du tissu adipeux blanc.	111
Figure 72. Concentrations hépatiques en cholestérol et en triglycérides	111
Figure 73. Coupes histologiques hépatiques obtenues par coloration à l'HES et à l'ORO.....	112
Figure 74. Préférences alimentaires spontanées du sucre et du gras	114
Figure 75. Signalisation calcique	114
Figure 76. Concentration du GLP-1 dans le sang et dans les cellules gustatives en culture	115
Figure 77. Dosage du PYY dans le sang et dans les cellules gustatives en culture	116
Figure 78. Expression de certains gènes appliqués dans le métabolisme lipidique hépatique.....	117
Figure 79. Expression de l'ARNm codant CD36 dans le foie et dans les papilles gustatives.	117
Figure 80. Expression des ARNm des cytokines proinflammatoires dans les tissus	118
Figure 81. Expression de l'ARNm de l'IL10 dans les tissus	119
Figure 82. Expression des ARNm de protéines de jonctions serrées de l'intestin	119
Figure 83. Concentration plasmatique des lipopolysaccharides.....	120

Liste des tableaux

Tableau 1. Neuromédiateurs du contrôle de la prise alimentaire	11
Tableau 2. Hormones intestinales et leurs actions	18
Tableau 3. Nomenclature, propriétés et activités biologiques des acides biliaires.....	36
Tableau 4. Composition qualitative et quantitative (en grammes) des plats servis.....	47
Tableau 5. Sensations subjectives estimées durant l'épisode alimentaire.....	50
Tableau 6. Classification des adultes en fonction de l'IMC.....	52
Tableau 7. Amorces utilisées pour les réactions de polymérisation en chaîne.....	68
Tableau 8. Caractéristiques des SNP utilisés et analysés	75
Tableau 9. Caractéristiques des sujets.....	82
Tableau 10. Ordre de préférence des plats servis.....	87
Tableau 11. Estimations subjectives de l'appétit avant la prise alimentaire	90
Tableau 12. Sensations subjectives de l'appétit selon les caractéristiques des participants.....	91
Tableau 13. Estimations subjectives du rassasiement	92
Tableau 14. Durée préprandiale selon le niveau des sensations subjectives préprandiales	94
Tableau 15. Apports nutritionnels moyens consommés.....	95
Tableau 16. Apports énergétiques (kcal) selon les sensations subjectives d'appétit.....	96
Tableau 17. Apports énergétiques selon l'habitude et la préférence de consommation du plat.....	97
Tableau 18. Apports nutritionnels moyens selon les plats servis	98
Tableau 19. Apports énergétiques selon le plat de résistance et le jour de consommation.....	98
Tableau 20. Apports nutritionnels selon l'agrément du plat servi.....	98
Tableau 21. Apports nutritionnels moyens selon le nombre de constituants consommés	99
Tableau 22. Durée de la prise du déjeuner selon le plat servi	100
Tableau 23. Corrélation des apports nutritionnels aux scores subjectifs du rassasiement	101
Tableau 24. Apports nutritionnels selon les estimations subjectives du rassasiement.....	102
Tableau 25. Corrélation des scores subjectifs du rassasiement à la densité énergétique	102
Tableau 26. Corrélation des scores subjectifs du rassasiement au nombre de constituants ingérés	102
Tableau 27. Scores de sensations subjectives du rassasiement selon l'agrément du repas servi .	103
Tableau 28. Corrélation des scores subjectifs du rassasiement à la durée postprandiale	103
Tableau 29. Composition nutritionnelle des régimes ND et HFD	105
Tableau 30. Composition en acides gras des régimes ND et HFD.	105
Tableau 31. Composition en acide gras du tissu hépatique, exprimée en pourcentage.....	113
Tableau 32. Caractéristiques des sujets témoins et des sujets obèses	120
Tableau 33. Fréquences de distribution allélique et génotypique	121
Tableau 34. Analyse d'association des SNPs étudiés chez les témoins et les obèses	122

Introduction

INTRODUCTION

L'obésité est l'un des principaux problèmes majeurs de santé publique du 21^e siècle et sa prévalence augmente rapidement dans le monde entier (Smith et Smith, 2016 ; OMS, 2017). L'épidémie d'obésité est une maladie multifactorielle complexe, fortement associée à de multiples comorbidités (Must *et al.*, 1999 ; Wang *et al.*, 2008). Outre les facteurs génétiques, sociaux, et économiques, le déséquilibre du bilan énergétique, induit par l'augmentation des apports énergétiques par rapport aux dépenses énergétiques, aboutit à une augmentation du stockage d'énergie sous forme de graisse dans le tissu adipeux (Peters *et al.*, 2002). La régulation des apports alimentaires peut se faire à la fois sur la quantité d'aliments ingérés au cours d'un épisode de prise alimentaire, ce qui met en jeu le processus de rassasiement, et sur la durée de l'intervalle entre deux prises alimentaires, qui correspond à la période de satiété (Etievant *et al.*, 2010 ; Romon, 2010). Le rassasiement et la satiété font partie du système complexe de contrôle de l'appétit. Ces deux facteurs jouent un rôle important dans la détermination de l'apport énergétique total (Benelam, 2009b).

Pour mesurer l'appétit, deux catégories de marqueurs peuvent être utilisées : les marqueurs physiologiques et les marqueurs comportementaux. Ces marqueurs ont permis de mettre en évidence que la satiété s'inscrit au centre d'un système complexe d'interactions mettant en jeu de multiples facteurs à savoir la composition nutritionnelle et les caractéristiques physicochimiques de l'aliment, ainsi que les facteurs individuels, les habitudes de consommation du mangeur et des paramètres environnementaux (Blundell et King, 1996). Les marqueurs physiologiques concernent le dosage d'hormones impliquées dans la régulation de la prise alimentaire (CCK, GLP1, PYY...). Tandis que les marqueurs comportementaux consistent à des estimations subjectives (faim, envie de manger...) et objectives de l'appétit. Des auto-évaluations par questionnaires ou par utilisation des échelles visuelles analogiques (EVA), sont les plus utilisés pour mesurer l'appétit subjectif (Blundell *et al.*, 2010). Tandis que, la mesure des apports alimentaires et l'intervalle entre deux prises alimentaires permettent la mesure objective de l'appétit (Blundell *et al.*, 1996). Ces deux mesures (objective et subjective) sont généralement utilisées conjointement dans la mesure de l'appétit (Holliday *et al.*, 2014).

Lors de la mesure du rassasiement ou de la satiété à court terme, et afin de contrôler autant que possible les facteurs de confusion, la majorité des études ont lieu en laboratoire (Blundell, 2007 ; Benelam, 2009b). Le schéma d'étude le plus courant consiste à demander aux sujets de consommer une quantité fixe de nourriture, dans laquelle les variables

d'intérêt sont soigneusement contrôlées. Les sujets évaluent par la suite et à des intervalles réguliers certains aspects de leurs sensations d'appétit, tels que la faim et la plénitude gastrique. Puis, après une durée prédéterminée, un repas-test est donné aux sujets au cours duquel l'apport énergétique est mesuré (Livingstone *et al.*, 2000 ; Benelam, 2009a ; Holliday *et al.*, 2014). Lors des études à long terme, des aliments et des boissons de composition connue sont servis aux sujets pour qu'ils soient consommés en *ad libitum*, par la suite, la mesure des apports énergétiques et des sensations subjectives d'appétit sont utilisés comme indicateurs de satiété (Livingstone *et al.*, 2000 ; Blundell *et al.*, 2010). Ces méthodes d'étude présentaient un degré élevé de reproductibilité (Arvaniti *et al.*, 2000 ; Gregersen *et al.*, 2008). Cependant, tout en permettant une mesure quantitative valide de l'appétit objectif, l'apport alimentaire dans les repas-tests, peut être influencé par un certain nombre de facteurs externes, tels que la quantité d'aliments présentée, la variété des aliments disponibles, et la saveur perçue de la nourriture (Yeomans *et al.*, 2001 ; Rolls *et al.*, 2002 ; Wansink *et al.*, 2005 ; Hetherington *et al.*, 2006). En outre, la forme de présentation des repas et le cadre de laboratoire ne constituent pas un environnement alimentaire habituel et peuvent influencer sur la consommation (George et Morganstein, 2003 ; Herman *et al.*, 2003 ; Hetherington *et al.*, 2006 ; Holliday *et al.*, 2014). Ces signaux externes sont de puissants stimuli pour la régulation de l'appétit et peuvent avoir préséance sur les déterminants physiologiques de la faim (Bellisle, 2005a). De ce fait, lorsqu'on extrapole les résultats d'études de laboratoire à des sujets en liberté, où les conditions ne sont pas soumises au même contrôle rigoureux, il peut être difficile de déterminer leur pertinence (Livingstone *et al.*, 2000 ; Benelam, 2009b ; Blundell *et al.*, 2010).

D'un autre côté, l'apport alimentaire élevé, particulièrement l'apport en graisse semblent jouer un rôle important dans l'obésité (Oulamara *et al.*, 2006 ; Sayed *et al.*, 2015). De nombreuses études ont rapporté un lien entre la consommation excessive des graisses et le niveau de détection orosensorielle des lipides. Les sujets obèses présentent des seuils de détection orosensorielle des acides gras plus élevés que les sujets maigres (Stewart *et al.*, 2011 ; Daoudi *et al.*, 2015 ; Mrizak *et al.*, 2015 ; Plesník *et al.*, 2018), et présentent une forte préférence pour les lipides alimentaires (Gilbertson et Khan, 2014 ; Besnard *et al.*, 2016). La digestion et l'absorption intestinale de ces derniers se font grâce à l'action des acides biliaires, principaux constituants de la bile (Lefebvre *et al.*, 2009). Depuis une vingtaine d'années, ces acides biliaires ont été également reconnus comme des molécules de signalisation aux fonctions endocrines et paracrines diverses, y compris la

régulation de leur propre synthèse et recirculation entérohépatique, et la modulation des triglycérides, du cholestérol, de l'énergie et l'homéostasie du glucose, etc. (Kuhre *et al.*, 2018 ; Claudel et Trauner, 2020). Cette signalisation se fait via l'activation de leurs récepteurs plus ou moins spécifiques, en occurrence le récepteur TGR5, un récepteur membranaire couplé aux protéines G des acides biliaires. Le gène de ce récepteur est exprimé de manière omniprésente chez l'homme et les rongeurs dans différents tissus (Keitel *et al.*, 2009), tels que la vésicule biliaire, le tissu adipeux brun, le foie, l'intestin et le placenta (Maruyama *et al.*, 2002 ; Kawamata *et al.*, 2003 ; Merlen *et al.*, 2019), ainsi que dans les cellules gustatives humaines et murines (Murtaza *et al.*, 2017). Plusieurs rapports ont suggéré l'implication du TGR5 dans l'obésité. L'activation de TGR5 par les acides biliaires (Houten *et al.*, 2006) ou par un agoniste sélectif (Thomas *et al.*, 2009) régule le métabolisme du glucose et l'homéostasie énergétique. Watanabe *et al.* (2006) ont montré que l'administration d'acide cholique, dans un régime alimentaire, prévenait l'insulinorésistance et diminuait l'obésité chez la souris. Aucune étude visant à mieux comprendre l'implication du TGR5 dans l'obésité n'est disponible sur des souris transgéniques, n'exprimant pas le TGR5, nourries par un régime riche en graisses.

Dans le processus de lutte contre l'obésité, la compréhension des mécanismes physiologiques, notamment le contrôle de l'appétit et les interactions entre les facteurs génétiques et environnementaux permettant le maintien de l'homéostasie énergétique s'avèrent essentiels (Woods et D'Alessio, 2008 ; Ng *et al.*, 2014 ; Faucher et Poitou, 2016 ; Vieira *et al.*, 2019).

C'est dans ce contexte que notre travail a pour objectifs :

- Etudier le contrôle de la régulation de la prise alimentaire à court terme et en conditions de vie libre, chez une population jeune adulte, *via* l'évaluation subjective et objective de l'appétit, et de rechercher les facteurs intrinsèques et extrinsèques à l'alimentation, pouvant moduler cette régulation.
- Mettre en évidence chez un modèle animal, une voie de signalisation *via* le récepteur TGR5 dans l'homéostasie lipido-glucidique et son implication dans la régulation de la dépense énergétique et la modulation des préférences alimentaires, et par conséquent l'implication de ce récepteur dans l'obésité. En dernier lieu, une association éventuelle du polymorphisme du gène codant le TGR5 avec l'obésité, a été étudiée auprès d'une population d'enfants algériens.

Synthèse bibliographique

1. DÉFINITION DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

Le terme "comportement alimentaire" inclut l'approche physiologique de la prise alimentaire, le régime alimentaire qui représente la nature, la qualité, la diversité et la quantité des aliments consommés et la manière dont ils sont préparés, ainsi que les dimensions socioculturelles liées à l'approvisionnement, au choix des produits, à l'horaire et à la structure des repas (Etievant *et al.*, 2010).

Le comportement alimentaire se caractérise par un ensemble de conduites ayant une triple finalité : énergétique et nutritionnelle, d'ordre biologique ; hédonique, d'ordre affectif et émotionnel ; symbolique, d'ordre psychologique relationnel et culturel (Chapelot, 2004). Sa régulation entre dans le cadre plus général de la régulation de l'homéostasie énergétique qui vise à assurer une situation d'équilibre énergétique et permet de maintenir constant un niveau donné de masse grasse (Daddoun et Romon, 2004).

En clinique, il n'est pas possible d'observer le comportement alimentaire. La seule source d'information est l'interrogatoire du sujet qui décrit son comportement, les signaux et les sensations qui lui sont associés (Daddoun et Romon, 2004).

2. DÉTERMINANTS DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

Les déterminants du comportement alimentaire sont des facteurs internes, externes et environnementaux, qui peuvent interagir et influencer chaque séquence comportementale (Basdevant *et al.*, 2011). Certains déterminants sont physiologiques, d'autres liés à l'offre alimentaire, d'autres encore prennent leur source dans les interactions sociales et la tradition culturelle (Figure 1). Ces déterminants sont inter-reliés et agissent à des échelles de temps variables. Le comportement alimentaire d'un individu résulte de l'incidence combinée de tous ces facteurs. De plus, tantôt, ils sont propres à chaque individu, tantôt leur influence est visible à l'échelle des populations (Inpes, 2005 ; Etievant *et al.*, 2010).

2.1. Déterminants physiologiques

Les déterminants physiologiques du contrôle de la prise alimentaire sont ceux qui permettent de maintenir l'équilibre énergétique en adaptant les ingesta aux besoins. Le déclenchement de la faim et la taille d'un repas sont fonction de l'énergie nécessaire et du volume calorique ingéré au cours du repas précédent (Tounian, 2006).

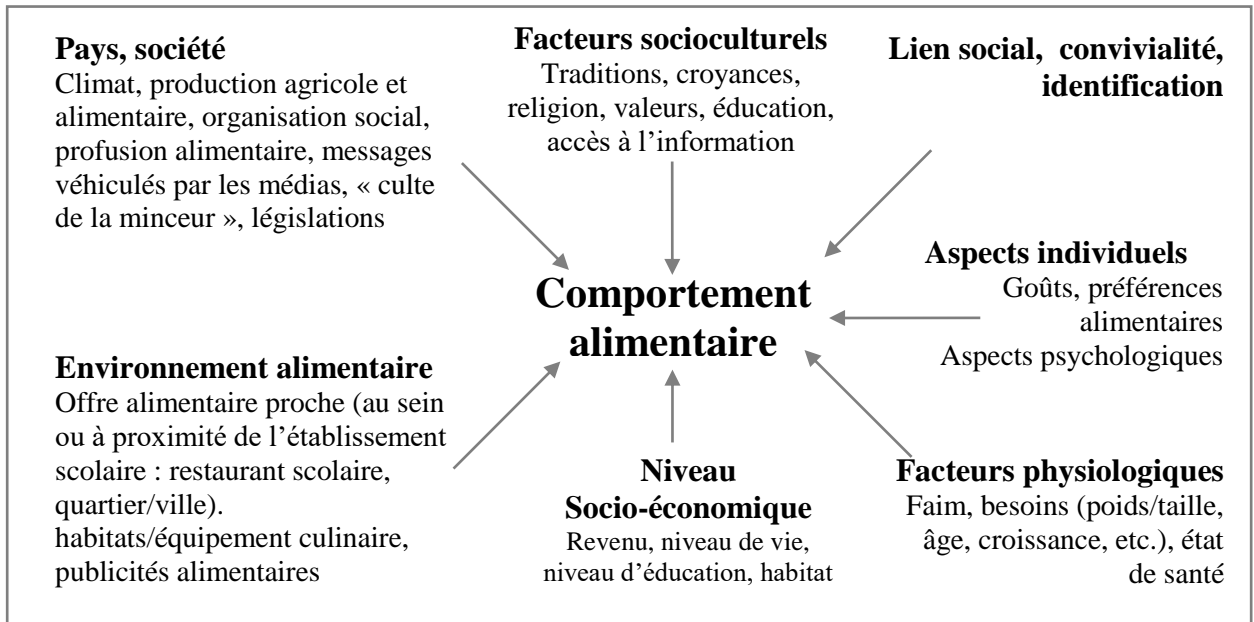


Figure 1. Grands déterminants du comportement alimentaire (Inpes, 2005)

Les signaux physiologiques que constituent les caractéristiques des aliments proviennent de l'organisme ou de l'environnement externe, et sont perçus de manière consciente ou inconsciente. Ils permettent un ajustement extrêmement fin de la prise alimentaire pour satisfaire des besoins énergétiques (Etievant *et al.*, 2010).

2.2. Déterminants psychoaffectifs

Des facteurs psychoaffectifs (humeur, émotions, anxiété, stress psychologique...) influencent clairement le comportement alimentaire. Ils peuvent interagir en particulier avec les signaux sensoriels liés à la prise alimentaire (aspect, odeur, goût des aliments) (Daddoun et Romon, 2004). Les cognitions et les émotions présentes au moment de l'ingestion et/ou la mémoire de l'acte alimentaire déterminent la taille et la fréquence des consommations. Des stimuli présents dans l'environnement affectent de façon parfois ponctuelle, parfois durable, l'état psychologique du mangeur avec pour effet de moduler les comportements alimentaires (Etievant *et al.*, 2010 ; Romon, 2010).

Le stress émotionnel, l'ennui, la palatabilité d'un aliment, la mise à la disposition de la nourriture (conditionnement, taille des portions) ou la pression familiale et sociétale en sont les principaux (Tounian, 2006). Les signaux sensoriels peuvent ainsi prendre une dimension émotionnelle et susciter des sensations ou sentiments élaborés qui influencent la prise alimentaire, par exemple : plaisir anticipé, envie, culpabilité, frustration et dégoût (Daddoun et Romon, 2004 ; de Reynal, 2010).

2.3. Déterminants socioculturels

Les représentations sociales sont un enjeu considérable pour les parties intéressées à influencer le comportement des individus, puisqu'elles contribuent à déterminer la manière dont l'objet est perçu et utilisé (Lahlou, 2005). L'apprentissage alimentaire de la petite enfance et les habitudes alimentaires familiales conditionnent aussi le comportement alimentaire futur de façon notable (Poulain, 2002 ; Roudaut et Lefrancq, 2005). De même, la perception culturelle de l'idéal corporel (minceur ou au contraire rondeur voire obésité selon les cultures) peut influencer le comportement alimentaire (Daddoun et Romon, 2004).

Le temps consacré aux repas est également un facteur sociologique important qui conditionne le comportement alimentaire, ainsi le temps qui sépare deux prises alimentaires n'est pas réglé uniquement chez l'homme par la durée de satiété, mais aussi par des règles sociales ou les impératifs de l'emploi du temps qui peuvent amener à avancer ou retarder une prise alimentaire (Bellisle et Dalix, 2001). Le comportement alimentaire est aussi tributaire des caractéristiques de la culture (Chiva, 1992 ; Chiva, 2000). En effet, l'alimentation est porteuse d'identité et permet à un groupe de démarquer ses différences au même titre que le langage (Hubert, 1991). Les aliments acquérant ainsi une forte valeur symbolique. Le choix a souvent une valeur de démarcation : il existe des aliments de riches et de pauvres, des plats urbains et ruraux, mais la distinction peut aussi être religieuse ou morale (Gerbouin-Rerolle et Dupin, 1993).

2.4. Déterminants cognitifs

Même s'il s'agit d'un comportement motivé par des nécessités internes d'ordre énergétique, la prise alimentaire reste un comportement volontaire, qui obéit à la décision consciente de l'individu. Ainsi, si des nécessités internes conduisent à une sensation de faim et à un niveau élevé de motivation vis-à-vis de la prise alimentaire, l'individu conserve le pouvoir volontaire de ne pas consommer des aliments (Stunkard et Messick, 1985). Ce contrôle cognitif peut exercer une influence importante sur le comportement alimentaire. Par exemple, dans certaines situations particulières, des comportements urgents ou prioritaires (faire face à un danger, répondre à une obligation sociale ou professionnelle...) peuvent être privilégiés et conduire à supprimer ou retarder une prise alimentaire. La volonté de perdre du poids peut également conduire à une restriction volontaire de la prise alimentaire (Daddoun et Romon, 2004).

2.5. Déterminants économiques

Le statut économique d'un pays, d'une communauté, d'une famille influence profondément l'alimentation des individus (Roudaut et Lefrancq, 2005). Les facteurs économiques tels que les prix des aliments et le revenu disponible ont toujours joué un rôle important dans les choix de la consommation alimentaire des ménages (Hitayezu, 2003). Les groupes à faible revenu ont davantage tendance à consommer une alimentation déséquilibrée et, en particulier, ont des apports alimentaires faibles en fruits et légumes (De Irala-Estevez *et al.*, 2000).

Le modèle économique standard suppose que les ménages et les individus prennent leurs décisions d'achat afin de maximiser l'utilité produite leurs pratiques alimentaires. La consommation d'aliments trop gras ou trop sucrés, ou encore l'alternance entre phases de prise de poids et de restriction calorique, s'explique par la dynamique des bénéfices et des coûts des pratiques alimentaires. Ces bénéfices et ces coûts dépendent du plaisir hédonique immédiat de l'ingestion, de l'adhésion aux normes sociales de corpulence et d'alimentation en vigueur, de la valeur accordée à la santé, et du prix complet nécessaire à la production de repas (Lahlou, 2005).

2.6. Déterminants géographiques

L'influence des facteurs géographiques, et plus précisément des facteurs régionaux sur les comportements alimentaires est évidente. Climats diversifiés, topographies variées, proximité ou non de la mer... engendrent une mosaïque de zones de production régionales qui expliquent en grande partie la diversité de la consommation alimentaire (Perrin, 2007).

2.7. Abondance des aliments

Elle a un impact notable sur la quantité d'aliments ingérés par un individu. Ainsi, à l'échelle de populations dont le mode de vie a changé rapidement, il a été clairement démontré que le passage d'un mode de vie traditionnel (alimentation obtenue par la chasse, la cueillette, voire une agriculture et un élevage traditionnels) à un mode de vie urbain occidental (alimentation facilement disponible, abondante et peu onéreuse) se traduit par une augmentation de la quantité d'énergie ingérée et par une augmentation de la masse grasse (Daddoun et Romon, 2004).

3. COMPORTEMENT ALIMENTAIRE ET HOMÉOSTASIE ÉNERGÉTIQUE

Le comportement alimentaire, comme la plupart des processus physiologiques vitaux, obéit au principe général d'homéostasie. L'homéostasie énergétique, qui vise à assurer une situation d'équilibre énergétique, constitue ainsi le principal facteur de régulation du comportement alimentaire (Romon, 2010). La régulation de la prise alimentaire ne représente qu'un des éléments de la régulation de l'homéostasie énergétique, dont la 2^e composante, la régulation de la dépense énergétique, s'opère de façon coordonnée et schématiquement opposée (Vieira *et al.*, 2019).

Le caractère régulé du niveau des réserves énergétiques et donc du niveau de la masse grasse a été mis en évidence par de nombreuses expériences réalisées chez l'animal comme chez l'homme montrant qu'après une restriction énergétique, la réponse normale est d'augmenter l'apport alimentaire. À l'opposé, si la masse grasse est augmentée par une période de suralimentation forcée, une diminution compensatoire de la prise alimentaire survient jusqu'à restauration du niveau antérieur de la masse grasse (Nadal *et al.*, 2017). Cette régulation diffère toutefois de celle de la plupart des paramètres biologiques comme la température corporelle ou la glycémie, caractérisée par un "set-point" endogène, vers lequel les phénomènes de contrôle et rétrocontrôle ramènent rapidement la variable (Vieira *et al.*, 2019).

Le niveau des réserves énergétiques est stable sur le long terme pour un individu donné, mais ce niveau est variable suivant les individus entre les individus et, pour un même individu, il peut varier au cours de la vie (Daddoun et Romon, 2004).

4. RÉGULATION DE LA PRISE ALIMENTAIRE

La prise alimentaire est régulée à deux niveaux principaux : au niveau périphérique et au niveau central. Au niveau périphérique, de nombreux peptides, orexigènes et anorexigènes entrent en jeu (Luquet *et al.*, 2008).

4.1. Régulation centrale

La régulation centrale est à la fois homéostasique et hédonique. Au niveau central, trois grandes structures principales permettent de réguler le comportement alimentaire : l'hypothalamus, les noyaux du tractus solitaire et l'aire tegmentale ventrale (Harrold *et al.*, 2012). Actuellement, plus de cinquante molécules, sécrétées par l'hypothalamus et d'autres structures régulatrices du comportement alimentaire du système nerveux central (Figure 2),

sont connues. Ces molécules agissent sur l'alimentation et sur le poids corporel (Harrold *et al.*, 2012).

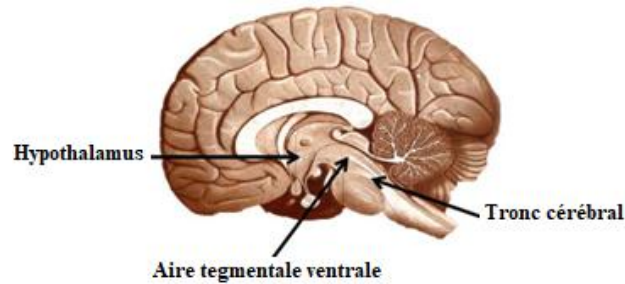


Figure 2. Localisation des grandes structures centrales régulatrices du comportement alimentaire (Benyaich et Benyaich, 2017)

4.1.1. Hypothalamus

L'hypothalamus est l'une des régions cérébrales les plus impliquées dans le contrôle central de l'alimentation et de la dépense énergétique. Plusieurs des noyaux (trois principalement) composant l'hypothalamus (Figure 3) jouent des rôles importants (Williams *et al.*, 2001 ; Vieira *et al.*, 2019) ; le noyau arqué (ARC) est une structure dite de premier ordre pour le traitement des signaux de satiété. Le noyau paraventriculaire (PVN) et le noyau ventromédial (VMN) en sont des structures secondaires (Harrold *et al.*, 2012).

Le noyau arqué (ARC) est essentiel pour la régulation de l'alimentation et du métabolisme (Myers Jr et Olson, 2012). Il intègre les signaux neuronaux périphériques, centraux, métaboliques, hormonaux et nutritionnels de la circulation périphérique ainsi que pour générer une réponse de rétroaction coordonnée (Benyaich et Benyaich, 2017).

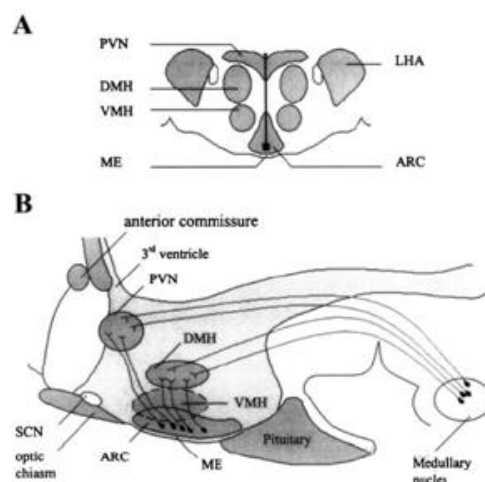


Figure 3. Anatomie de l'hypothalamus (Williams *et al.*, 2001)

A section frontale montrant les positions des différents noyaux : ARC noyau arqué ; VMH noyau ventromédial, PVN, noyau paraventriculaire ; LHA hypothalamus latéral. **B** section sagittale.

Le noyau arqué est situé entre le 3^e ventricule et l'éminence médiane, il est accessible aux messages circulants comme la leptine, l'insuline et la ghréline qui ne peuvent franchir la barrière hémato-méningée. Il est la seule zone de l'hypothalamus exprimant la synthèse des acides gras, il est de ce fait sensible aux métabolites intermédiaires du métabolisme des acides gras (Bouret *et al.*, 2004).

Le noyau arqué contient deux types distincts de neurones fonctionnellement différents (Tableau 1). Les premiers entraînant un effet orexigène, les seconds un effet anorexigène (Sam *et al.*, 2012). Les neurones orexigènes sont les neurones à neuropeptide Y (NPY) et à agouti related protein (AgRP) exprimant les neurones AgRP (Sam *et al.*, 2012) et l'anorexigène pro-opiomélanocortine exprimant les neurones POMC (Balthasar *et al.*, 2005 ; Sam *et al.*, 2012). Ces derniers (POMC) ont un effet anorexigène grâce à leur production de l'hormone alpha stimulante de la mélanocortine (α -MSH) et du régulateur à la transcription de cocaïne et d'amphétamines (CART) (Balthasar *et al.*, 2005 ; Sam *et al.*, 2012). Les neurones NPY/AgRP exercent un tonus inhibiteur sur les neurones POMC (Luquet et Cruciani-Guglielmacci, 2009).

Le noyau paraventriculaire (PVN) est un centre intégrateur, recevant des projections des neurones NPY/AgRP et POMC/CART et riche en terminaisons contenant des neurotransmetteurs impliqués dans la modification de l'appétit (Harrold *et al.*, 2012). Les neurones PVN jouent un rôle important dans le contrôle inhibiteur de l'apport alimentaire (Leibowitz *et al.*, 1981).

Le noyau ventromédian (VMN) longtemps considéré comme le centre de la satiété est sensible aux apports de glucose (Harrold *et al.*, 2012) et la leptine agit directement sur le VMN (Meguid *et al.*, 2000).

Le noyau dorso-médian (DMH) contient des récepteurs de l'insuline et de la leptine (Kalra *et al.*, 1999) et joue un rôle dans l'initiation et le maintien de la prise alimentaire (Christophe, 1998).

L'hypothalamus latéral (LHA), considéré comme le centre de la faim, contient des récepteurs à NPY (Hu *et al.*, 1996) ainsi que des neurones sensibles au glucose (Bernardis et Bellinger, 1996).

Tableau 1. Neuromédiateurs du contrôle de la prise alimentaire (Dadoun, 2002)

Neuromédiateurs stimulant la prise alimentaire	Neuromédiateurs inhibant la prise alimentaire
<p>Monoamines</p> <ul style="list-style-type: none"> • Noradrénaline (α_2) • Gamma-amino-butyric acid - GABA <p>Neuropeptides</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agouti-related peptide - AgRP • Endocannabinoïdes • Galanine • Ghréline • Growth hormone-releasing hormone - GHRH • Melanin-concentrating hormone - MCH • Neuropeptide Y - NPY • Orexines • Peptides opiacés 	<p>Monoamines</p> <ul style="list-style-type: none"> • Noradrénaline (β) • Gamma-amino-butyric acid - GABA • Sérotonine • Dopamine • Histamine <p>Neuropeptides</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amyline, bombésine, calcitonin-gene related peptide • Cholécystokine - CCK • Corticotropin-releasing hormone - CRH • Glucagon-like peptides - GLP-1/GLP-2 • α-melanocyte-stimulating hormone - α-MSH • Neurotensine, ocytocine • Peptides CART issus du Cocain-amphetamine regulated transcript • Somatostatine, thyrotropin-releasing hormone – TRH • Urocortine

4.1.2. Noyaux du tractus solitaire

Les noyaux du tractus solitaire (NTS) sont situés dans la partie bulbaire du tronc cérébral. Le NTS est le premier relais du système nerveux central des informations provenant du système digestif. La plupart de ces informations arrivent par le nerf vague. La stimulation des neurones du NTS provoque le rassasiement, c'est-à-dire l'arrêt de la prise alimentaire (Luquet et Cruciani-Guglielmacci, 2009).

4.1.3. Aire tegmentale ventrale

C'est au niveau de l'aire tegmentale ventrale (VTA) qu'est située la composante hédonique qui rentre en jeu dans la régulation du comportement alimentaire (Luquet et Cruciani-Guglielmacci, 2009). Le système de récompense, entraîne la libération de dopamine, et communique avec l'hypothalamus latéral pour réguler la prise alimentaire en levant l'inhibition présente sur les neurones orexigènes grâce à l'action de la dopamine (Luquet et Cruciani-Guglielmacci, 2009). La leptine, tout comme la ghréline, agit directement sur le VTA pour moduler la libération de dopamine (Williams *et al.*, 2001).

4.1.4. Neurones hypothalamiques et homéostasie énergétique

De nombreux neurotransmetteurs hypothalamiques affectent la prise alimentaire et le poids, s'ils sont injectés par voie centrale ou si leur activité est modifiée par des manipulations pharmacologiques ou génétiques (Williams *et al.*, 2001). Les neurones qui expriment ces neurotransmetteurs reçoivent des informations de la périphérie de nature hormonale (leptine, insuline, ghréline) (Kalra *et al.*, 1999) ou directement métaboliques par l'intermédiaire des neurones capteurs de glucose dont l'activité est modulée par des variations de la glycémie ou des taux d'acides gras libres circulants (Luquet et Cruciani-Guglielmacci, 2009).

Ces populations neuronales interagissent entre elles de manière antagoniste ou synergique (Figure 4) permettant l'adaptation aussi bien sur le court terme que sur le long terme (Korner et Leibel, 2003). Ces interactions permettent également l'adaptation même, en cas de déficit sur l'un des circuits. Il semblerait toutefois que l'adaptation soit plus précise en face des situations de carence énergétique qu'en face de situation d'excès énergétique (Williams *et al.*, 2001).

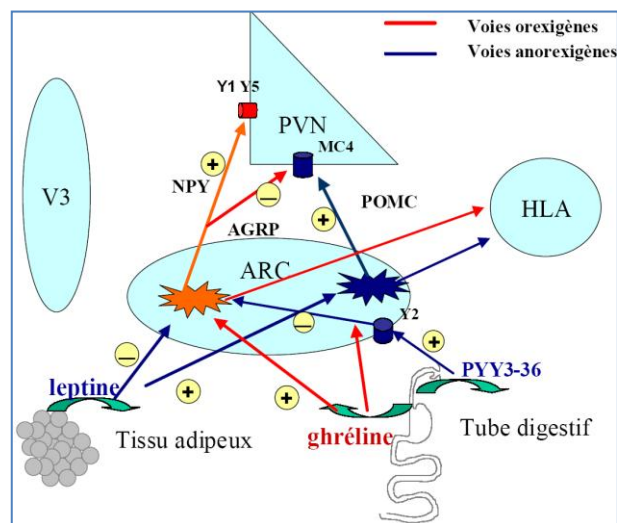


Figure 4. Principales voies de régulation de la faim et de la satiété au niveau hypothalamique (Daddoun et Romon, 2004).

4.2. Régulation périphérique

Le système nerveux central reçoit un ensemble de signaux afférents, interagissant entre eux que l'on peut séparer en deux catégories :

4.2.1. Signaux de régulation à court terme

Les signaux de régulation à court terme ne sont pas générés proportionnellement à la masse adipeuse, mais ils sont directement liés à la prise alimentaire. Ils incluent des informations sensorielles, neurales et humorales élaborées pendant la prise alimentaire, la digestion et la métabolisation des nutriments (Daddoun et Romon, 2004). La durée d'action de ces signaux correspond à l'intervalle interprandial. Ils interviennent sur le volume et la durée de la prise alimentaire qui les génère, sur la durée de la période de satiété qui fait suite à cette prise alimentaire, mais aussi sur le rassasiement lors de la prise alimentaire suivante (Vieira *et al.*, 2019).

4.2.2. Signaux de régulation à long terme

Les signaux de régulation à long terme sont essentiellement de nature hormonale, leur intensité est liée à l'adiposité, leur action est retardée par rapport à la prise alimentaire (Daddoun et Romon, 2004). Ils agissent en modulant l'impact des signaux à court terme sur les régions cérébrales qui contrôlent la prise alimentaire et en exerçant des effets directs sur les voies hypothalamiques contrôlant l'équilibre énergétique (Vieira *et al.*, 2019).

5. RYTHMICITÉ DES PRISES ALIMENTAIRES

5.1. Rythmicité des prises alimentaires

Le comportement alimentaire se caractérise par des épisodes discontinus de prise alimentaire. Il existe une variation circadienne de la prise alimentaire opposant une période de prise alimentaire qui se fait pendant la période active (ou de vigilance), c'est-à-dire le jour pour les espèces diurnes comme l'homme, et une période de jeûne, qui correspond à la phase de repos (ou de sommeil). Ce caractère discontinu de la prise alimentaire, s'opposant à l'utilisation continue de substrats énergétiques par les cellules, implique une orientation différente des flux énergétiques (stockage ou libération de substrats énergétique à partir des réserves) pendant ces deux phases (Daddoun et Romon, 2004 ; Romon, 2010).

Pendant la période d'alimentation, la prise alimentaire est épisodique dans la plupart des espèces ; chez l'animal, l'intervalle entre deux prises alimentaires est un des facteurs régulant le niveau énergétique. Chez l'homme, la répartition des épisodes de prise alimentaire est influencée par les normes sociales qui codifient le nombre et parfois la composition des prises alimentaires. Dans le cas de prises alimentaires codifiées par des règles sociales ou culturelles, on parle de repas (Etievant *et al.*, 2010 ; Romon, 2010).

5.2. Description d'un épisode de prise alimentaire

La prise alimentaire s'organise en une séquence périodique de structure habituellement bien définie (Daddoun et Romon, 2004), comportant schématiquement des trois phases (Figure 5) :

- **Phase pré-ingestive** : c'est la phase qui précède le repas. Elle est caractérisée par la sensation de faim et remarquée par le stockage, le choix des aliments et la préparation du repas.
- **Phase ingestive** : c'est la phase du repas ou phase prandiale. Elle se déroule en 3 temps l'initiation du repas, processus progressif de rassasiement et l'arrêt de la prise alimentaire.
- **Phase post-ingestive** : elle débute après le repas et dure jusqu'au repas suivant et se caractérise par la satiété (Basdevant, 1999 ; Daddoun et Romon, 2004).

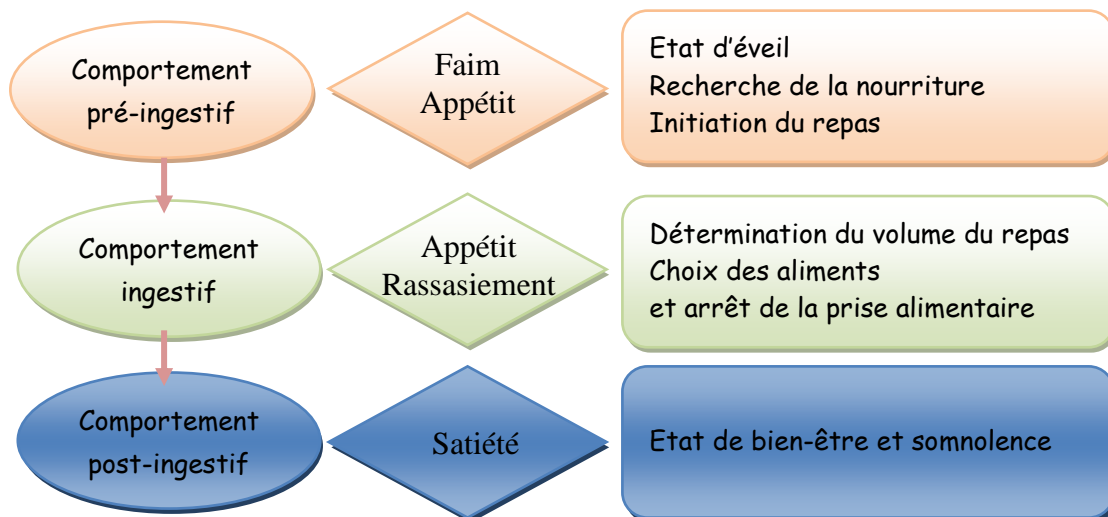


Figure 5. Phases successives du comportement alimentaire (Basdevant, 1999)

La régulation des apports alimentaires peut se faire à la fois sur la quantité d'aliments ingérés au cours d'un épisode de prise alimentaire, ce qui met en jeu le processus de rassasiement, et sur la durée de l'intervalle entre deux prises alimentaires, qui correspond à la période de satiété et dépend notamment de l'action des facteurs de satiété de court terme décrits ultérieurement. Le comportement alimentaire est également dépendant de la disponibilité alimentaire qui constitue un facteur de régulation environnemental (Etievant *et al.*, 2010 ; Romon, 2010).

5.3. Mécanismes de déclenchement du repas

5.3.1. Appétit, déterminant de la prise alimentaire

L'appétit peut être décrit comme la motivation interne qui conduit à rechercher de la nourriture, la choisir et l'ingérer (De Graaf *et al.*, 2004). L'expression de l'appétit humain résulte d'une interaction entre la régulation biologique (incluant des facteurs physiologiques et psychologiques) et l'adaptation à l'environnement (Figure 6). Ainsi, l'appétit se caractérise par un certain nombre de paramètres (Blundell, 2007), parmi lesquels :

- les motivations alimentaires ou sensations subjectives (en particulier la sensation de faim),
- les apports énergétiques et nutritionnels résultant des apports alimentaires, eux-mêmes influencés par les préférences alimentaires,
- la distribution et la taille des repas et collations.

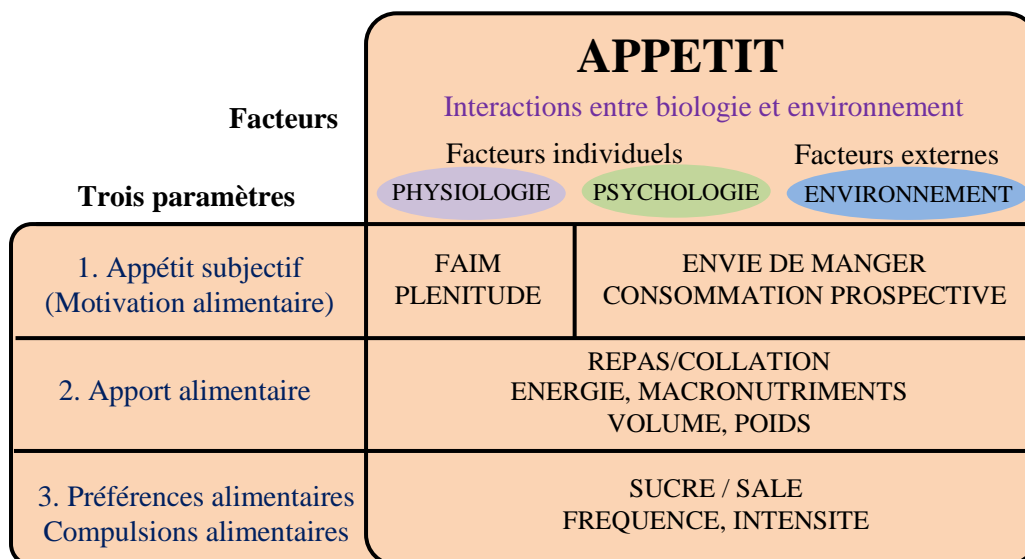


Figure 6. Principales composantes de l'appétit (Blundell, 2007)

5.3.2. Signal de la faim, déclencheur de la prise alimentaire

De nombreuses hypothèses ont été développées pour définir la nature du stimulus métabolique déclenchant le repas : la théorie thermostatique (Brobeck, 1948) ; la théorie glucostatique (Mayer, 1953) ainsi que la théorie lipostatique (Kennedy, 1953). Toutes ces théories sont fondées sur la notion de la participation de la prise alimentaire à l'homéostasie de l'organisme (Bellisle, 2005a).

L'argument le plus convaincant en faveur de l'origine glucostatique du signal de faim réside essentiellement, d'une part, dans la capacité du glucose à lui seul à fournir aux cellules de certains tissus de l'adénosine-triphosphate (ATP) en situation anaérobie. D'autre part, le glucose est l'unique combustible utilisable par le système nerveux central dans les conditions physiologiques normales (Girard, 1988). Il n'est donc pas étonnant que la glycémie soit, avec la pression partielle de l'oxygène, la composante physiologique la plus étroitement régulée. Cette régulation étant assurée en dernier recours par la prise alimentaire. Des auteurs ont depuis longtemps soupçonné que le déclenchement de la prise alimentaire devait dépendre de la perception par le cerveau d'un déficit énergétique (Orsini, 2003 ; Chapelot, 2004 ; Le Magnen, 2012). La nature du signal a été identifiée d'abord chez le rat (Louis-Sylvestre et Le Magnen, 1980), puis chez l'homme (Campfield *et al.*, 1996) comme une baisse très transitoire de la glycémie, atteignant en moyenne 10 à 15 % du niveau basal. La prise alimentaire ou la faim surviennent dans les minutes qui suivent cette inflexion glycémique (Orsini, 2003).

5.4. Mécanismes d'arrêt de la prise alimentaire

5.4.1. Rassasiement et satiété

Les effets métaboliques de la prise alimentaire sont trop tardifs pour conditionner son interruption (Carbonnel *et al.*, 1994 ; Fantino, 1996). Il a été démontré chez le rat et chez l'homme que l'arrêt de la prise alimentaire, ou rassasiement, intervient beaucoup plutôt, avant que les premiers signes d'absorption apparaissent (Steffens, 1969), mais pour l'essentiel les nutriments du repas sont encore dans le tube digestif.

Ainsi, les paramètres métaboliques caractérisant l'état de satiété ne peuvent jouer le rôle principal dans le processus responsable de l'arrêt du repas. Ils ne peuvent être impliqués que dans la phase finale du rassasiement, qui installe de façon durable l'état de satiété. Rassasiement et satiété sont donc deux notions distinctes. Le rassasiement est un processus actif qui met fin au repas en exerçant une inhibition sur les circuits nerveux d'exécution du comportement alimentaire. Cette inhibition entraîne une sensation de satiété, factice puisque les besoins énergétiques des tissus ne sont pas encore couverts par l'apport prandial. Progressivement, les nutriments vont franchir la barrière intestinale, envahir le milieu intérieur et deviendront disponibles pour les tissus. C'est alors que l'état de satiété sera établi et persistera jusqu'à l'apparition des signaux initiateurs du repas suivant (Orsini, 2003).

5.4.2. Cascade de la satiété

Le repas est suivi d'une séquence de phénomènes psychologiques et comportementaux regroupés sous le terme de cascade de la satiété (Blundell *et al.*, 1994). La figure 7 représente cette cascade de la satiété en y juxtaposant les événements physiologiques et métaboliques périphériques, de même que les interactions neurochimiques et métaboliques qui se produisent dans le système nerveux central avant le repas et au cours de la satiété (Bellisle, 2005a).

Les signaux de faim préprandiaux générés par la vue et l'odeur des aliments servent initialement à stimuler la prise de nourriture et à préparer le corps à l'ingestion, c'est la phase céphalique qui permet d'anticiper l'ingestion d'aliments (Teff, 2000). Les informations sensorielles fournies tôt dans la phase prandiale par contact (chimique et physique) avec de la nourriture dans la bouche signalent également la faim et favorisent l'ingestion.

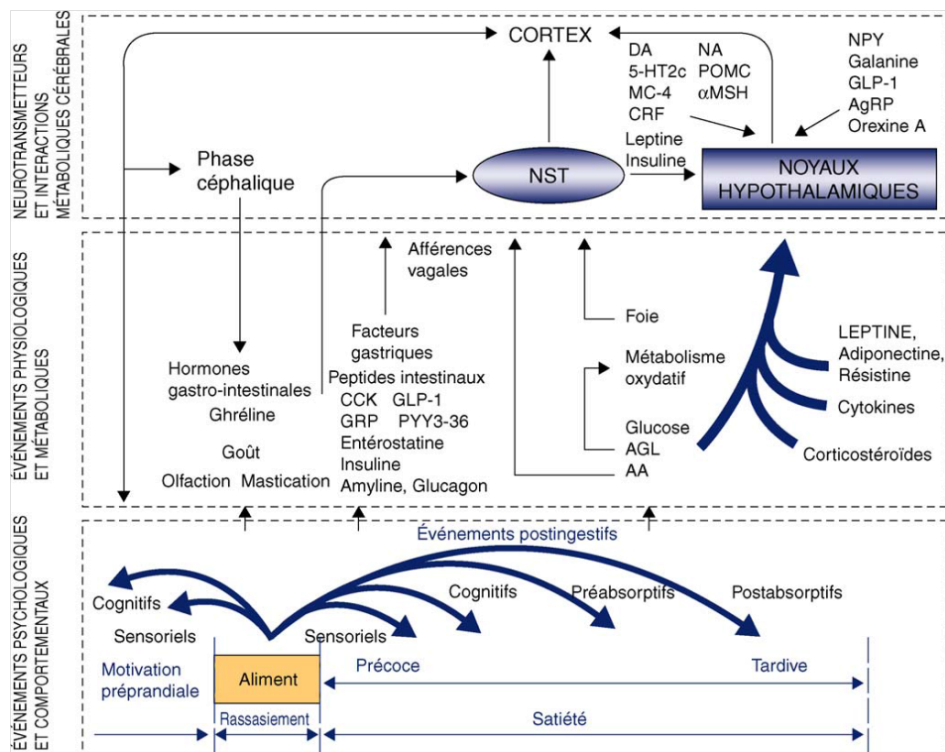


Figure 7. Cascade de la satiété, et les événements périphériques et centraux qui y sont associés (Halford *et al.*, 2003)

Ces signaux de faim sont acheminés vers le tronc cérébral par les nerfs crâniens. Pendant la phase prandiale, le système nerveux central (SNC) reçoit également des signaux sensoriels post-ingestifs du tractus digestif. Les mécanorécepteurs signalent une distension gastrique causée par la présence d'aliments fournissant une indication de la quantité d'aliments consommés (Oesch *et al.*, 2006 ; Cummings et Overduin, 2007). Les

chimiorécepteurs détectent la présence d'éléments nutritifs fournissant des informations sur la composition nutritionnelle des aliments consommés (Mei et Chen, 1985 ; Cummings et Overduin, 2007). Parallèlement, le bol alimentaire (le chyme) stimule la sécrétion par les cellules gastriques intestinales d'un certain nombre d'hormones ou peptides (Tableau 2) qui réduisent la prise alimentaire (par exemple, la CCK, l'entérostatine, le GLP-1 et le PYY) d'une part, et d'autre part, inhibe la sécrétion d'hormones stimulatrices de la prise alimentaire (par exemple la ghréline) (Murphy et Bloom, 2006).

Tous les signaux provenant du tractus gastro-intestinal sont transmis au cerveau principalement par le nerf vagal (Mei et Chen, 1985). Enfin, des signaux postprandiaux sont générés par la détection des nutriments absorbés par le tractus gastro-intestinal dans la circulation périphérique.

Les nutriments circulants stimulent la sécrétion de nombreuses hormones, telle que la leptine et l'insuline impliquées directement ou indirectement dans la régulation de la satiété (Badman et Flier, 2005). Ces nutriments peuvent être métabolisés dans les tissus ou les organes périphériques (par exemple le foie) et activent les récepteurs du SNC (par exemple dans le tronc cérébral) ou pénètrent directement dans le SNC par la circulation et agir en tant que signaux de satiété post-absorbants (Blundell, 1991 ; Halford *et al.*, 2003).

Tableau 2. Hormones intestinales et leurs actions (Benelam, 2009b)

Nom	Site de production	Effet sur l'appétit	Mécanisme	Effets Additionnels
Ghréline	Estomac	↑ Faim	Via récepteurs de ghréline dans le cerveau	Effet à long terme sur la balance énergétique
Cholécystokinine (CCK)	Duodénum et jéjunum	↑ Rassasiement	Via nerve vague	Retarde la vidange gastrique Stimule la sécrétion pancréatique des enzymes Stimule la contraction de la vésicule biliaire Agit comme un neurotransmetteur
Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)	Intestin et cerveau	↑ Satiété	Via GLP-1R dans le cerveau	Incrétine (stimule la production d'insuline) Ralentit la vidange gastrique
Oxyntomoduline (OXM)	Intestin et cerveau	↑ Satiété	Via GLP-1R dans le cerveau Via réductions de la ghréline	Ralentit la vidange gastrique
Peptide YY (3-36) (PYY 3-36)	Iléon, colon et rectum	↑ Satiété	Via récepteurs Y2 dans le cerveau	Ralentit la vidange gastrique et le transport intestinal Réduit les sécrétions gastrique
Polypeptide Pancréatique (PP)	Pancréas	↑ Satiété	Via récepteurs Y5 dans le cerveau Via nerve vague	–

Le concept de cascade de satiété n'est pas statique : il est assujéti à des variations inter et intra-individuelles dépendant du temps (d'un jour à l'autre, d'un repas à l'autre), de la diversité de l'alimentation et des facteurs environnementaux (Blundell, 2007). La cascade de la satiété se conçoit dans un système complexe d'interactions faisant intervenir le tube digestif, le système nerveux central et impliquant la sécrétion de nombreuses hormones et neuromédiateurs. Ce système assure à la fois la régulation de l'expression de l'appétit et l'adaptation de la prise alimentaire à l'environnement (Blundell, 2007).

6. MARQUEURS DE RÉGULATION DE LA PRISE ALIMENTAIRE

L'appétit est un état subjectif et, en tant que tel, n'est pas directement mesurable (Gallouin et Le Magnen, 1987). Cela nécessite de recourir à plusieurs mesures indirectes. Trois méthodes d'évaluation sont couramment utilisées : habitudes alimentaires ; consommation alimentaire, questionnaires et biomarqueurs (Blundell *et al.*, 2010). D'autres méthodes, telles que la microstructure de l'alimentation (nombre de mastications, taux de consommation) ou la salivation, ont été utilisées pour mesurer l'appétit, mais elles n'ont pas été largement acceptées en tant qu'indices valables de l'appétit (Barkeling *et al.*, 1995 ; Yeomans, 2000).

Les deux grandes catégories de marqueurs qui peuvent être utilisées pour mesurer l'appétit, le rassasiement et la satiété sont les marqueurs comportementaux et les marqueurs physiologiques (Blundell, 2007).

6.1. Marqueurs comportementaux

Trois types de paramètres comportementaux permettent de mesurer le rassasiement et/ou la satiété : les sensations subjectives (ou motivations alimentaires) et la consommation alimentaire peuvent être utilisées conjointement pour mesurer le rassasiement ou la satiété alors que l'intervalle interprandial (temps séparant deux repas) représente uniquement un marqueur de la satiété (Blundell, 2007).

6.1.1. Sensations subjectives ou motivations alimentaires

L'évaluation des sensations subjectives chez l'homme, permet de quantifier le degré de motivation pour manger au cours d'un repas (rassasiement) et entre deux repas (satiété). En raison de leur capacité d'introspection, les humains peuvent fournir des informations uniques sur les comportements alimentaires. Pour tirer parti de cette capacité, divers questionnaires ont été développés pour évaluer les sensations subjectives d'appétit.

Ces questionnaires appartiennent généralement à deux catégories : les échelles visuelles analogiques (EVA) et les échelles de catégories (Green *et al.*, 1993 ; Mattes *et al.*, 2005). Des avancées technologiques plus que théoriques ont été développées, en introduisant des systèmes électroniques portables pour la mesure de l'appétit subjectif (Stratton *et al.*, 1998 ; Stubbs *et al.*, 2001). Les questions ouvertes sur les sensations de l'appétit sont moins fréquemment utilisées. Les raisons sont multiples. Premièrement, elles génèrent généralement un large éventail de réponses, ce qui rend l'agrégation difficile. Deuxièmement, il y a un manque d'accords sur les sensations rapportées. Les questions ouvertes donnent généralement des informations sur les sensations ressenties dans différentes régions du corps avec une quantification limitée de l'intensité. Cela est particulièrement problématique dans les populations ayant des compétences linguistiques limitées ou différentes. Troisièmement, les réponses nécessitent des efforts plus importants que ceux requis pour les EVA ou les échelles de catégorie. La motivation devient donc un problème plus important et difficile à quantifier (Mattes *et al.*, 2005).

- **Echelle visuelle analogique**

La méthode des échelles visuelles analogiques (EVA) est la plus couramment utilisée pour mesurer l'appétit subjectif. Les questionnaires initiaux ne demandaient guère plus que "À quel point avez-vous faim en ce moment ?" et ont ignoré le fait que l'appétit est multidimensionnel (Hill et Blundell, 1982). Par exemple, la faim peut varier indépendamment de la plénitude. De plus, une question sur les sensations de faim peut susciter une réponse différente de celle sur le désir de manger. Cependant, pour un individu non entraîné, cela peut sembler être un moyen différent de traiter une sensation commune. Cette faiblesse a été reconnue et, par conséquent, un ensemble de sept questions a été proposé, qui englobe diverses facettes des sensations appétitives (Rogers et Blundell, 1979). Ils comprennent ce qui suit : À quel point avez-vous faim en ce moment ? Quelle est la force de votre envie de manger maintenant ? Combien pouvez-vous manger maintenant ? À quel point votre estomac est plein maintenant ? Quelle est la force de votre désir de consommer quelque chose de sucré en ce moment ? Quelle est la force de votre désir de consommer quelque chose de savoureux en ce moment ? À quel point as-tu soif maintenant ? Ces questions ont été largement acceptées et elles sont fréquemment utilisées dans la recherche appétitive. Toutefois, le degré avec lequel les gens comprennent les différences subtiles entre ces questions est incertain (Mattes *et al.*, 2005).

Dans la méthode EVA, il est demandé aux individus de quantifier, à différents moments, l'intensité de chaque sensation, en positionnant une marque sur une ligne droite (généralement de 100 points), deux états opposés étant précisés à chaque extrémité de ladite ligne. Les scores sont ainsi déterminés à des temps donnés, permettant de matérialiser à l'aide de profils, l'évolution des sensations au cours du temps (Rogers et Blundell, 1979). Les quatre questions les plus couramment utilisées permettent l'évaluation des sensations de faim, de plénitude gastrique (sensation de remplissage de l'estomac), de l'envie de manger, et de la consommation prospective (quantité d'aliments que l'on pense pouvoir manger) (De Graaf, 1993 ; Stubbs *et al.*, 2000). Ces termes font référence à des aspects complémentaires de la motivation de manger et donnent une évaluation globale de l'appétit subjectif. Lorsqu'elles sont utilisées dans des protocoles bien définis, les échelles visuelles s'avèrent reproductibles, dépendantes des aliments présentés et dans des conditions particulières, et peuvent être prédictives de la prise énergétique (Flint *et al.*, 2000 ; Stubbs *et al.*, 2000).

En pratique, les aliments diffèrent par leur pouvoir rassasiant (action sur le rassasiement) et satiétogène (action sur la satiété). Plus un aliment ou repas est rassasiant, plus les sensations de faim seront rapidement atténuées et celles de plénitude gastrique seront rapidement élevées, ceci contribuant à l'arrêt de la prise alimentaire (Figure 8). Plus un aliment ou repas est satiétogène, moins le retour à des conditions d'initiation de repas (sensations de faim élevée et de plénitude gastrique faible) se fera rapidement (Blundell, 2007).

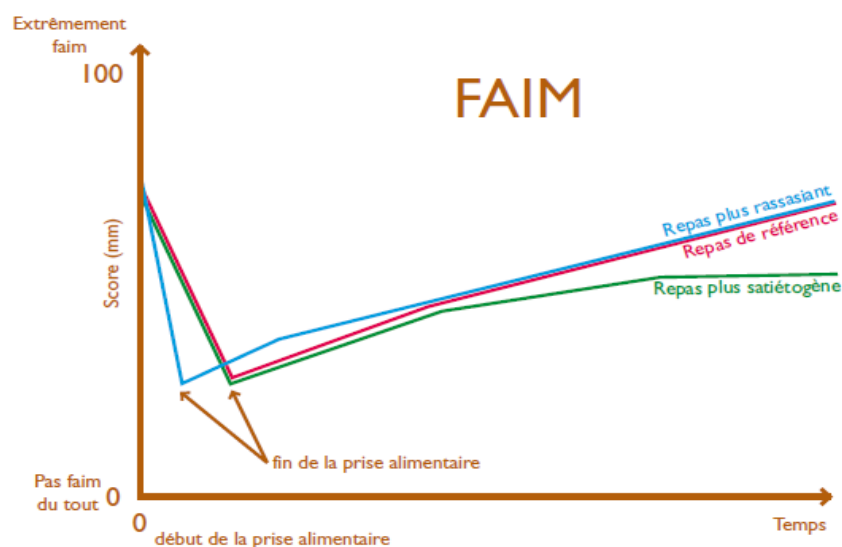


Figure 8. Exemple d'utilisation d'EVA et sa traduction en profil de faim (Blundell, 2007)

- **Echelle de catégorie**

Des échelles de catégories ont également été utilisées pour évaluer les sensations subjectives de l'appétit. Ils sont utilisés pour avoir des réponses aux mêmes questions que VAS. Cependant, plutôt qu'une ligne continue qui est ancrée dans des déclarations opposées, une échelle de catégorie sera généralement divisée en un certain nombre de catégories distinctes. Il ne faut pas supposer que ces catégories sont espacées de manière égale sur le plan perceptuel (par exemple, la différence entre un trois et un quatre n'est pas la même chose que la différence entre huit et neuf). De plus, un indice de faim de huit ne doit pas signifier qu'il est deux fois plus intense qu'un indice de faim de quatre. L'échelle de magnitude étiquetée, qui a un format de réponse quasi logarithmique, a été préconisée pour refléter plus fidèlement les sensations d'intensité (Green *et al.*, 1993). Cette échelle normalise apparemment les réponses, facilitant ainsi les comparaisons de groupe. Cependant, cette échelle souffre de nombreuses limitations psychométriques des échelles de catégories (Mattes *et al.*, 2005).

- **Systèmes électroniques**

Les systèmes électroniques sont un outil utile et fiable pour mesurer les scores d'appétit subjectifs. En raison des différences dans la taille réelle de la ligne et du fait que les individus semblent plus réticents à utiliser l'extrémité des balances sur les systèmes électroniques, cette méthode ne doit pas être utilisée de manière interchangeable avec les méthodes du stylo et du papier (Stubbs *et al.*, 2001). Les systèmes électroniques d'évaluation de l'appétit (SEEA) présentent un certain nombre d'avantages distincts par rapport aux méthodes classiques au stylo et au papier (Stratton *et al.*, 1998). Les entrées sur les SEEA sont marquées avec une heure et une date, ce qui permet de confirmer l'intégrité des données collectées. La tabulation des données provenant des méthodes au crayon et au papier prend beaucoup de temps et est source d'erreurs. Ces problèmes sont évités avec les SEEA. Bien que mieux protéger l'intégrité des données et la conformité des études, les limitations de l'interprétation des données mentionnées ci-dessus s'appliquent également aux données collectées par ces appareils (Mattes *et al.*, 2005).

Récemment, une nouvelle méthode électronique d'évaluation subjective de l'appétit et de prédiction des apports alimentaires a été développée par Holliday *et al.* (2014), il s'agit d'un test de programme informatique appelé "créateur de repas visuel ; *Visuel Meal Creator ; VIMEC*", dans lequel, il est demandé au participant de créer, au libre choix, un

repas visuel informatisé à partir d'un menu complet, représenté par une bibliothèque d'images de nourriture. Après sélections des constituants du repas, les participants se voient ensuite présenter un écran comportant une assiette sur laquelle apparaissent les aliments choisis. La taille des portions de chaque aliment peut ensuite être manipulée individuellement à l'aide d'échelles à barres coulissantes. Une fois que le repas informatisé est entièrement construit, le repas est enregistré. La taille de la portion sélectionnée et le numéro de la photographie correspondant à cette sélection sont déterminés. Toutes les images d'aliments avaient un poids connu et les caractéristiques de chaque aliment ont été enregistrées (densité énergétique, teneur en macronutriments). Il est donc possible de calculer le contenu nutritionnel du repas. L'appétit subjectif est mesuré à l'aide du VIMEC dont le principal critère de jugement était le contenu énergétique du repas (en kcal) (Holliday *et al.*, 2014).

6.1.2. Apports alimentaires

La quantité d'aliments consommés mesurée en laboratoire selon des protocoles bien contrôlés peut être considérée comme une mesure objective de l'appétit (De Graaf *et al.*, 2004). Pour autant, l'appétit et la prise alimentaire peuvent être affectées par des facteurs autres que les signaux internes, tels que les facteurs cognitifs (pratique de régime) ou et les facteurs environnementaux (disponibilité, plaisir gustatif des aliments présentés...) (Mattes *et al.*, 2005). Aussi, pour se concentrer sur les facteurs internes, les facteurs environnementaux sont maintenus aussi constants que possible et les conditions standardisées, par exemple, contrôle de l'alimentation et de l'activité physique (Benelam, 2009a).

Afin de mesurer le rassasiement, les aliments étudiés sont présentés *ad libitum* (en quantité illimitée) à un sujet à qui l'on donne la consigne de manger jusqu'à ce qu'il se sente "confortablement rassasié".

La satiété à court terme peut être mesurée par une procédure identique ; on demande au sujet de consommer une quantité fixe de nourriture qui représentera la charge initiale (*preload*). Après un délai fixe, la consommation alimentaire est mesurée au cours du repas suivant, servi *ad libitum*. Dans les deux cas, la quantité (en grammes) d'aliments consommée par le sujet est mesurée (pesée avant et après consommation) à l'insu du sujet. La composition énergétique et nutritionnelle des aliments présentés étant connue, l'énergie

et les apports en nutriments du repas peuvent ainsi être calculés (Blundell, 2007 ; Gibbons *et al.*, 2014).

En pratique, plus un repas est rassasiant, moins la quantité d'aliments ingérée au cours de ce repas est importante. Plus la charge initiale (*preload*) est satiétogène, moins la quantité d'aliments ingérée au cours du repas suivant est importante (Blundell, 2007).

6.1.3. Intervalles interprandiaux

L'intervalle interprandial est utilisé pour mesurer la satiété. Dans ce cas, le temps entre la charge initiale (*preload*) et l'épisode alimentaire suivant n'est pas fixé. Les sujets sont privés de repères horaires afin que la prise alimentaire n'intervienne pas en raison de paramètres traditionnels ou sociaux. Après la consommation d'une charge initiale, les sujets reçoivent l'instruction de demander leur repas suivant dès qu'ils ressentent un niveau de faim suffisant pour manger. Le temps séparant la charge initiale de cette demande spontanée du repas est mesuré. La consommation alimentaire au cours de ce repas peut également être mesurée (Blundell, 2007).

Plus la charge initiale est satiétogène, plus l'intervalle interprandial est prolongé (le repas suivant est initié tardivement).

6.2. Marqueurs physiologiques

En parallèle des mesures comportementales, l'utilisation de biomarqueurs comme la glycémie ou les taux d'hormones impliqués dans la régulation à court terme et à long terme du bilan énergétique fournit également des indications objectives quant au statut rassasiement/satiété de l'individu (Gibbons *et al.*, 2013 ; Gibbons *et al.*, 2014).

6.2.1. Marqueurs hormonaux de la régulation à court terme

La cholécystokinine (CCK) est une hormone sécrétée par les cellules entéro-endocrines dans la circulation sanguine en réponse à l'arrivée des protéines ou lipides dans l'intestin, sa concentration peut rester élevée jusqu'à 5 heures après la prise alimentaire. La CCK a la capacité à réduire la prise alimentaire et/ou l'appétit subjectif (De Graaf *et al.*, 2004). Son effet satiétogène serait potentialisé par la distension de l'estomac (Kissileff *et al.*, 2003) ou encore la sécrétion de leptine (Matson *et al.*, 2000). De plus, la CCK aurait un effet à plus long terme sur la régulation du poids du fait de ses interactions supposées avec les signaux d'adiposité comme la leptine (McLaughlin *et al.*, 1985). La CCK se révèle

donc être un marqueur à court terme de l'appétit et potentiellement un marqueur à long terme du poids.

Le Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) est produit dans l'iléon en réponse à l'arrivée de nutriments dans l'intestin (Gibbons *et al.*, 2013). Parmi ses actions, il potentialise la synthèse d'insuline (MacDonald *et al.*, 2002). Des preuves indirectes suggèrent que le GLP-1 réduit la prise alimentaire et l'appétit subjectif à court terme (Gutzwiller *et al.*, 1999 ; Wynne *et al.*, 2005). Cet effet serait lié en partie à sa capacité à moduler la motricité stomacale et intestinale durant et suivant une prise alimentaire (Zander *et al.*, 2002).

La ghréline est un peptide synthétisé essentiellement par l'estomac (Date *et al.*, 2000). Son taux circulant est élevé à jeun et atteint un pic juste avant un repas ou quand le sujet espère manger. Sa concentration chute rapidement après l'ingestion d'aliments, proportionnellement à l'énergie ingérée (Callahan *et al.*, 2004 ; Blom *et al.*, 2005) mais également à la teneur en certains macronutriments, les protéines inhibant plus fortement sa sécrétion que les glucides (Blom *et al.*, 2006). Ces observations ont été les premiers éléments suggérant le rôle de la ghréline comme facteur déclenchant la prise alimentaire, et ont été confortées par plusieurs études sur la ghréline exogène révélant son effet stimulateur de la prise alimentaire et de l'appétit subjectif (Wren *et al.*, 2001 ; Cummings *et al.*, 2004). L'action de la ghréline se révèle également dépendante de l'environnement hormonal. Par exemple, la ghréline diminue la sécrétion ainsi que l'action anorexigène de la leptine, de même que la leptine réduit la sécrétion ainsi que l'action orexigène de la ghréline. Ce phénomène a été nommé le "tango ghrelin-leptine" (Cummings et Foster, 2003). Il semble enfin que la ghréline puisse également interagir avec la CCK (Date *et al.*, 2005 ; Shrestha *et al.*, 2009). La ghréline apparaît donc comme un des marqueurs de la faim et de l'initiation de la prise alimentaire, dont le mode d'action reste complexe.

6.2.2. Marqueurs hormonaux de la régulation à long terme

La *leptine*, hormone principalement produite par le tissu adipeux, est sécrétée dans la circulation sanguine par laquelle elle atteint le cerveau après avoir traversé la barrière hémato-méningée (Meier et Gressner, 2004). La concentration de leptine circulante reflète à la fois la réserve énergétique de l'organisme et la prise alimentaire (Chapelot *et al.*, 2000). Des études chez l'animal ont montré un effet de la leptine sur la réduction du poids et de la prise alimentaire. Toutefois, chez l'Homme en situation d'équilibre énergétique, la corrélation entre la concentration en leptine et l'appétit n'est pas claire. En effet, la

concentration en leptine ne change pas immédiatement (3 – 4 h) en réponse à l'ingestion d'un repas et de nombreuses études ne montrent pas de relation entre les concentrations de leptine et l'appétit subjectif avant et après un repas (Joannic *et al.*, 1998 ; Romon *et al.*, 1999). En revanche, la concentration de leptine circulante est fortement corrélée à l'appétit quand les sujets sont en situation de déséquilibre énergétique. Ainsi, la leptine ne peut pas être utilisée comme biomarqueur de la satiété à court terme, mais pourrait servir de biomarqueur de la satiété à long terme chez les sujets en situation de déséquilibre énergétique (De Graaf *et al.*, 2004 ; Wynne *et al.*, 2005).

Le *peptide tyrosine-tyrosine (PYY)* est sécrété par l'iléon distal et par le côlon en réponse à l'ingestion d'aliments, sa concentration reste élevée jusqu'à 6 h après le repas (Strader et Woods, 2005). Sa libération dans la circulation sanguine est influencée par la densité calorique et la composition du bol alimentaire (les lipides étant les plus forts stimulateurs) ou encore la présence d'autres hormones (la CCK augmenterait la concentration de PYY tandis que le GLP-1 la diminuerait). Plusieurs études portant sur l'effet du PYY exogène suggèrent que la sécrétion de PYY a pour effet d'inhiber la prise alimentaire et l'appétit subjectif, peut-être, du moins partiellement, en inhibant la sécrétion de ghréline (Batterham *et al.*, 2003 ; Batterham *et al.*, 2006). Toutefois, devant l'insuffisance de preuves sur le rôle du PYY endogène, il est actuellement difficile de dire si ce dernier peut servir de biomarqueur de la régulation de l'appétit.

L'insuline, hormone produite par le pancréas, participe à la régulation de la glycémie et de l'utilisation des substrats énergétiques. Sa concentration plasmatique varie au cours de la journée et augmente principalement à la suite d'un repas contenant des glucides (Polonsky *et al.*, 1988). Traversant la barrière hémato-méningée, elle atteint le système nerveux central, ce qui aurait pour effet d'inhiber la prise alimentaire et l'appétit subjectif chez les sujets normo-pondéraux. Toutefois, d'autres études ne montrant aucun effet de l'insuline, son statut de marqueur de la régulation à court terme de l'appétit reste controversé (De Graaf *et al.*, 2004 ; Wynne *et al.*, 2005).

7. FACTEURS INFLUENÇANTS LA PRISE ALIMENTAIRE

La composition nutritionnelle, les caractéristiques physico-chimiques ainsi que les propriétés sensorielles des aliments et d'autres facteurs extrinsèques à l'aliment peuvent influencer la prise alimentaire et représentent autant de leviers d'action pour proposer des produits aidant à mieux gérer l'appétit. Néanmoins, en parallèle, de nombreux paramètres

(anxiété, habitudes sociales) viennent brouiller les signaux physiologiques de la régulation de la faim (Blundell, 2007).

7.1. Effet de la composition en nutriments sur la prise alimentaire

Les macronutriments interviennent d'une manière importante dans la régulation de la prise alimentaire. Leur répartition dans un aliment influence sur la densité énergétique de celui-ci ; ainsi que sur la régulation de la prise alimentaire, lors de leur assimilation. L'impact des protéines, glucides et lipides sur la satiété et le rassasiement a été démontré grâce à des études cliniques comparant l'effet de repas de composition variable en ces trois nutriments de base, mais identiques en goût et apparence (Bludell *et al.*, 1996). De plus, des expérimentations animales avec perfusion directe dans le tube digestif de nutriments spécifiques ont permis de mieux évaluer leurs effets, dans des conditions plus extrêmes (Stubbs, 1999).

7.1.1. Pouvoir satiétogène des protéines

Actuellement, on considère que les protéines possèdent un pouvoir satiétogène plus élevé que les glucides et lipides, à même apport calorique et pour une même densité énergétique (Poppitt *et al.*, 1998).

De nombreuses études ont démontré que l'enrichissement d'un repas en protéines avec au moins 40 à 50 % d'apports énergétiques protéiques au détriment d'un autre macronutriment, augmente sur plusieurs heures les sensations de satiété, et réduisait la prise alimentaire lors du repas suivant (Halton et Hu, 2004). De même, l'ingestion, avant un repas, d'une charge hyperprotéique réduirait la prise alimentaire lors du repas suivant, les charges protéiques augmenteraient la durée de la période interprandiale ; délai entre l'ingestion de la charge et le repas suivant consommé spontanément (Fromentin *et al.*, 2011).

Ce pouvoir satiétogène des protéines serait dû à leur capacité à induire, d'une part, une augmentation d'osmolarité entraînant par la distension de l'estomac la stimulation des mécanorécepteurs gastriques (Stubbs, 1999), et d'autre part, la sécrétion d'hormones impliquées dans le rassasiement et la satiété telle que la CCK, le GLP-1 et l'insuline (Blundell, 2007).

7.1.2. Effet rassasiant et satiétogène des fibres

De nombreuses données provenant d'études cliniques et animales indiquent que les fibres alimentaires joueraient un rôle dans le rassasiement et/ou la satiété, laissant spéculer qu'une augmentation de la consommation en fibres pourrait aider à réguler le poids (Howarth *et al.*, 2001 ; Pereira et Ludwig, 2001 ; Yao et Roberts, 2001 ; Slavin et Green, 2007).

En effet, les fibres modifient plusieurs propriétés des aliments qui stimulent la satiété comme la palatabilité, la texture et la densité énergétique. Les aliments riches en fibres nécessitent également une plus forte et longue mastication qui pourrait réduire la vitesse d'ingestion et augmenter le volume gastrique, favorisant un rassasiement précoce (Blundell, 2007). Cependant, la viscosité s'avérerait être la propriété des fibres ayant le plus d'impact sur le rassasiement (Kristensen et Jensen, 2011). Des fibres visqueuses peuvent prolonger l'absorption de substances nutritives, prolongeant alors le temps disponible pour stimuler les mécanismes pré et post-absorptifs de la satiété (Slavin et Green, 2007).

7.1.3. Intérêt des glucides lentement digestibles

La nature biochimique des glucides dans le repas semblerait moduler différemment la prise alimentaire selon l'index glycémique associé. Ainsi, des études ont montré que l'ingestion d'un repas avec un index glycémique faible avait un pouvoir satiétogène plus fort qu'un repas avec un index glycémique élevé (Luquet *et al.*, 2008).

La consommation de glucides lentement digestibles, induit un pic de glycémie plus modéré dans la première phase de la période postprandiale, mais surtout permet une apparition maintenue des glucides en fin de période postprandiale (Normand *et al.*, 2001). Cette assimilation de glucose plusieurs heures après le repas pourrait alors permettre de mieux répondre aux besoins en glucose de certains tissus, comme le cerveau (Chapelot, 2004). En parallèle, un pic de glycémie plus modéré en début de période postprandiale, induit une sécrétion d'insuline également plus modérée, ce qui permettrait une plus grande utilisation des lipides ; le glycogène stocké est épargné et sera utilisé pour maintenir la glycémie à son niveau basal, pendant le prochain épisode post-absorptif, jusqu'au repas suivant (Flint *et al.*, 2006). Ces deux mécanismes seraient donc complémentaires pour mieux réguler la glycémie en fin de période postprandiale et donc limiter les sensations de faim (Blundell, 2007).

7.1.4. Effet rassasiant et satiétogène des lipides

Les lipides ont un effet sur la satiété en ralentissant la vidange gastrique, en stimulant la libération d'hormones intestinales rassasiantes et en inhibant la libération de ghréline (Little *et al.*, 2007). Cependant, il a été suggéré que l'effet des graisses sur la satiété est plus faible que celui des protéines ou des glucides (Rolls *et al.*, 1998 ; Westerterp, 2004). Il est important de noter qu'une augmentation de la teneur en graisses d'un aliment ou d'un régime tend à augmenter la densité énergétique et l'appétence (palatabilité), à la fois par la texture agréable qu'ils donnent aux aliments (crémeuse ou croquante), et par leur rôle de renforçateur d'arômes (Rolls et Hammer, 1995). De plus les lipides stimulent moins la sécrétion de leptine que les glucides et pourraient ainsi exercer un effet inhibiteur moindre sur la prise alimentaire à long terme (Daddoun et Romon, 2004).

7.2. Effets des caractéristiques physico-chimiques et des propriétés sensorielles des aliments

Le pouvoir rassasiant ou satiétogène d'un aliment serait également dépendant de certains paramètres qui se sont intriqués ou associés comme la densité énergétique, le volume et le poids ; la texture et la forme physique, ou encore l'odeur et la palatabilité.

7.2.1. Densité énergétique

La densité énergétique semble être le principal facteur alimentaire influant sur le rassasiement et la satiété. De nombreuses preuves suggèrent que les aliments et les régimes à faible densité énergétique favorisent le rassasiement et la satiété et peuvent aider à contrôler le poids. Il a été rapporté que lorsque les sujets ont librement accès à une gamme d'aliments, ils consomment systématiquement un même poids d'aliments chaque jour, plutôt qu'une quantité d'énergie constante (Rolls, 2000). Cela signifie que plus la densité énergétique des aliments consommés est faible, plus l'apport énergétique global est faible, et *vice-versa*.

Les teneurs en eau et en matières grasses sont les principaux déterminants de la densité énergétique d'un aliment. Les aliments à plus faible densité énergétique sont ceux qui contiennent le plus d'eau et le moins de matières grasses. Les fibres peuvent également aider à réduire la densité énergétique (Drewnowski, 1998). Il est important de noter que la densité d'énergie tend à être proportionnelle à la palatabilité, qu'elle-même affecte la satiété (Drewnowski, 1998).

7.2.2. Volume du repas

Il existe une forte corrélation positive entre le volume du repas dans l'estomac et les sensations de plénitude gastrique et de satiété (Goetze *et al.*, 2007). Toutefois, il s'avère difficile, dans la plupart des études portant sur l'effet du volume alimentaire, de distinguer l'effet du volume de l'effet du poids ou de la densité énergétique. En effet, augmenter le volume en diluant un aliment augmente son poids et diminue sa densité énergétique (Rolls *et al.*, 1999 ; Goetze *et al.*, 2007).

7.2.3. Etat physique de l'aliment

L'influence de la forme solide ou liquide des aliments (exemple soupe vs légumes) sur la régulation de l'appétit est sujette à controverse (Drewnowski et Bellisle, 2007). La forme physique de la prise énergétique non seulement qu'elle confère à l'aliment ses propriétés texturales, qui sont un élément sensoriel déterminant pour son acceptabilité (Etievant *et al.*, 2010), mais aussi elle ne peut pas être dissociée de l'heure et du contexte dans lesquels elle est prise. La consommation d'un aliment sous forme liquide au cours ou aux environs d'un repas n'augmenterait pas la quantité d'énergie ingérée totale du repas (compensation) tandis que sa consommation en dehors des repas ne serait pas compensée (Almiron-Roig *et al.*, 2003 ; Almiron-Roig *et al.*, 2004).

7.2.4. Palatabilité de l'aliment

La palatabilité est la caractéristique des aliments agréables au palais, elle est considérée comme un paramètre déterminant du choix alimentaire et modulant le rassasiement et la satiété (de Reynal, 2010). L'augmentation de la palatabilité d'un repas diminuerait son pouvoir rassasiant et satiétogène (Zandstra *et al.*, 2000) via la stimulation de la sécrétion de dopamine ou de sérotonine. Les signaux de plaisir prendraient vraisemblablement le dessus sur les signaux de rassasiement et de satiété (Pelchat, 2002 ; Erlanson-Albertsson, 2005). Toutefois, l'influence de la palatabilité sur la prise énergétique s'observe principalement à court terme (Issanchou *et al.*, 2010).

7.2.5. Variété et diversité des aliments

La variété et la diversité des aliments présentés simultanément ou successivement au cours d'un repas génèrent une sensation de faim visuelle, stimulent l'appétit (Bellisle *et al.*, 1984), et modulent le rassasiement et la satiété. En conséquence, elles induisent une augmentation de la consommation totale aussi bien chez l'animal (Rolls *et al.*, 1983) que chez l'homme (Rolls *et al.*, 1981). En effet, l'ingestion d'un aliment donné s'accompagne

d'une diminution dans le temps du plaisir provoqué par cette ingestion (alliesthésie négative) jusqu'à son arrêt (rassasiement sensoriel spécifique), laissant intacte la sensation de faim pour un autre aliment (Gendall *et al.*, 1999). Un phénomène comparable s'observe sur la satiété (satiété sensorielle spécifique) (Raynor et Wing, 2006). Dans ce phénomène, la variété des textures, des goûts, des odeurs et des couleurs entre également en ligne de considération (Sorensen *et al.*, 2003). Ainsi, au cours d'un repas, l'absence de choix variés a tendance à limiter la prise alimentaire tandis que la variété a tendance à favoriser la prise alimentaire (Raynor et Epstein, 2001 ; Hetherington *et al.*, 2006 ; Norton *et al.*, 2006).

7.3. Facteurs individuels ou caractéristiques du mangeur

L'expérience et l'apprentissage alimentaire modifient le comportement alimentaire au même titre que les influences socioculturelles et les facteurs individuels tels que l'âge, l'état de santé, la restriction cognitive et l'activité physique (Blundell, 2007).

7.3.1. Age de l'individu

L'âge des sujets peut avoir un impact sur la satiété, en particulier sur la satiété sensorielle spécifique (Rolls, 1986). Les enfants semblent plus sensibles que les adultes à leurs signaux internes de faim et de satiété. L'enfant perdrait ainsi peu à peu sa capacité à répondre aux signaux physiologiques et apprendrait à manger sans faim, en réponse à des stimuli arbitraires de l'environnement (Spruijt-Metz *et al.*, 2002). Il semble également y avoir des différences de satiété sensorielle spécifique liées à l'âge. Rolls et McDermott (1991) ont testé les réponses à la satiété sensorielle spécifique chez les adolescents, les jeunes adultes, les adultes âgés et les personnes âgées. Ils ont constaté que la réponse était plus prononcée chez les adolescents et diminuait avec l'âge, le groupe des personnes âgées présentant la réponse la plus faible. En effet, avec l'âge, on observe une perte d'appétit liée à une baisse des signaux orexigènes, ainsi qu'un déclin des performances sensorielles retentit sur la prise alimentaire (de Reynal, 2010).

7.3.2. Agressions physiques

Les agressions physiques extéroceptives (stimulus douloureux ou stimulus sensoriel désagréable comme un environnement très bruyant) ainsi que les agressions physiques entéroceptives (qui correspondent à des agressions ayant des conséquences sur le milieu intérieur) peuvent moduler la prise alimentaire. Les infections ou d'autres maladies comme les cancers ou les syndromes inflammatoires influencent la prise alimentaire par

l'intermédiaire de cytokines et d'autres médiateurs de l'inflammation qui agissent au niveau du système nerveux central (de Reynal, 2010).

7.3.3. Contrôle cognitif de la prise alimentaire

Même si le comportement alimentaire est motivé par des nécessités internes d'ordre énergétique, la prise alimentaire reste un comportement volontaire, qui obéit à la décision consciente de l'individu. Ce contrôle cognitif peut exercer une influence importante sur le comportement alimentaire (Daddoun et Romon, 2004).

Dans certaines situations particulières, des comportements urgents ou prioritaires peuvent être privilégiés et conduire à supprimer ou retarder une prise alimentaire. La volonté de perdre du poids peut également conduire à une restriction cognitive (Daddoun et Romon, 2004). Dans ces cas, ce ne sont plus les sensations de faim et de satiété qui règlent la prise alimentaire, mais la décision consciente de s'autoriser à manger ou de se l'interdire (Herman et Polivy, 1984 ; Stunkard et Messick, 1985).

7.3.4. Activité physique

L'activité physique est un facteur pouvant influencer le contrôle de l'appétit et par conséquent la régulation des apports alimentaires. Selon les croyances populaires, il est couramment admis que l'exercice physique stimule l'appétit et entraîne une augmentation de l'apport alimentaire. Néanmoins, plusieurs études montrent que l'activité physique est associée à une perte d'appétit transitoire et une compensation incomplète de l'énergie dépensée par les apports alimentaires (King *et al.*, 1997 ; Blundell *et al.*, 2003).

Ces résultats peuvent cependant dépendre de la durée, de l'intensité, de la nature de l'activité physique et des caractéristiques des sujets tels que la pratique régulière ou non, les objectifs personnels, le sexe et le niveau de restriction (Lluch *et al.*, 2000).

7.4. Facteurs socioculturels, familiaux et environnementaux

7.4.1. Facteurs socioculturels et familiaux

Les facteurs socioculturels et familiaux interviennent notamment en réglant les temps et les normes de la prise alimentaire. C'est ainsi que la durée interprandiale n'est pas réglée uniquement par la durée de la satiété, mais aussi par des règles sociales (heures de repas) ou les impératifs de l'emploi du temps qui peuvent amener à avancer ou retarder une prise alimentaire (Chapelot, 2004 ; Bellisle, 2005c). L'apprentissage alimentaire de la

petite enfance et les pratiques alimentaires familiales conditionnent aussi le comportement alimentaire futur de façon notable. De même, la perception culturelle de l'idéal corporel peut influencer le comportement alimentaire (Bellisle, 2005a).

7.4.2. Facteurs environnementaux

Parallèlement aux habitudes de consommation, de nombreux facteurs environnementaux peuvent influencer la prise alimentaire (Blundell, 2007). Parmi ces facteurs, nous citons :

La taille des portions s'affirme comme primordiale. Il a été montré par plusieurs études que, lorsque la taille des portions augmente, la prise alimentaire augmente. À l'inverse, même en conditions de buffet à volonté, si la taille de portion d'un aliment proposé est réduite, la quantité ingérée en celui-ci diminue (Rolls *et al.*, 2006 ; Burger *et al.*, 2011).

La présence des convives n'exerce pas toujours un effet de stimulation. La stimulation est maximale lorsqu'il s'agit de parents ou d'amis, alors que la consommation peut être inhibée lorsque les convives ne se connaissent pas. Le sexe des convives, les relations hiérarchiques existant entre eux, et les normes sociales modulent l'effet de stimulation ou d'inhibition de la consommation au cours d'un repas partagé avec d'autres personnes (Herman *et al.*, 2003).

Plus la taille du contenant est grande ou large, plus la consommation est importante (Wansink et Kim, 2005).

La distraction en suivant une émission télévisuelle augmente la prise calorique, la fréquence des repas, leur durée, la masse grasse totale et l'incidence du grignotage (Bellisle et Dalix, 2001 ; Poothullil, 2002 ; Brunstrom et Mitchell, 2006), un phénomène constaté chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte (Jeffery et French, 1998 ; Temple *et al.*, 2007). La distraction opérée par la télévision agit également en retardant le rassasiement (Brunstrom et Mitchell, 2006).

8. ACIDES BILIAIRES ET RÉCEPTEUR TGR5

Les acides biliaires sont passés du statut de simples molécules détergentes permettant l'absorption intestinale des lipides et des vitamines liposolubles à celui de véritables molécules de signalisation, agissant via leur interaction avec plusieurs

récepteurs, à savoir : *Farnesoid X Receptor* (FXR), *Takeda G protein-coupled Receptor 5* (TGR5), *Pregnane X Receptor* (PXR), *Constitutive Androstane Receptor* (CAR), le *Vitamin D Receptor* (VDR). Les deux premiers seraient plus spécifiques : FXR est un membre de la superfamille des récepteurs nucléaires, tandis que TGR5 est un récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé à une protéine G. Les récepteurs PXR et CAR et VDR appartiennent également à la superfamille des récepteurs nucléaires : ils coordonnent la cascade métabolique qui constitue la fonction de détoxification entérohépatique (Martinot *et al.*, 2017 ; Claudel et Trauner, 2020).

Dans ce chapitre, nous présentons en premier lieu la biosynthèse des acides biliaires et la physiologie de leur cycle entérohépatique, suivie par la description des connaissances actuelles sur le récepteur membranaire spécifique aux acides biliaires, le TGR5.

8.1. Acides biliaires

8.1.1. Biosynthèse des acides biliaires

8.1.1.1. Synthèse hépatique des acides biliaires primaires

Les acides biliaires primaires sont synthétisés dans le foie par un processus enzymatique en plusieurs étapes, impliquant 17 enzymes de la famille du cytochrome P450 (CYP), localisées dans différents compartiments intracellulaires des hépatocytes (microsomes, mitochondries, cytosol, peroxyosomes) (Hofmann et Hagey, 2014 ; Martinot *et al.*, 2017). Ces réactions enzymatiques entraînent des modifications de la structure du cycle stéroïdien du cholestérol, suivies d'une oxydation et d'un raccourcissement des chaînes latérales. Deux voies de synthèse distinctes peuvent produire des acides biliaires : la voie classique (ou neutre) et la voie alternative (ou acide) (Figure 9) ; elles diffèrent l'une de l'autre par les intermédiaires métaboliques et les enzymes impliquées dans les premières étapes de la synthèse (Souidi *et al.*, 2001 ; Martinot *et al.*, 2017).

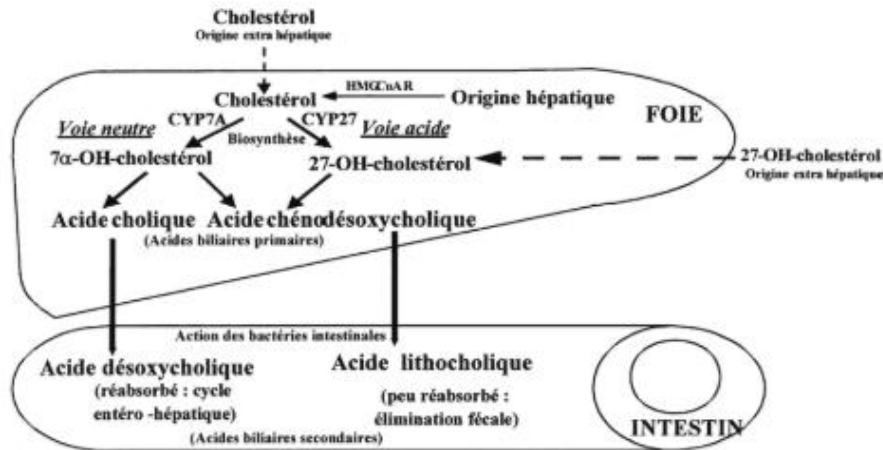


Figure 9. Schéma du métabolisme des acides biliaires chez les mammifères.

La voie classique est initiée par la conversion du cholestérol en 7 α -hydroxycholestérol (7- α -OH-CT) par le CYP7A1 (cholestérol 7 α -hydroxylase), qui est l'enzyme limitant le taux de cette voie de biosynthèse (Myant et Mitropoulos, 1977). Cette voie produit les acides biliaires primaires ; l'acide cholique (CA) et l'acide chénodésoxycholique (CDCA). La *voie alternative* est initiée par l'hydroxylation du cholestérol sous l'action de la CYP27A1 et produit le CDCA (Claudel *et al.*, 2011 ; Hofmann et Hagey, 2014). Chez les rongeurs, le CDCA est métabolisé en acide α -muricholique (α MCA) par Cyp2c70 et épimérisé dans l'intestin en acide β -muricholique (β MCA) (Takahashi *et al.*, 2016). Les acides biliaires primaires sont conjugués à la taurine chez les rongeurs (TCA et T β MCA) et à la glycine chez l'homme (GCA et GCDCA).

8.1.1.2. Biotransformation intestinale des acides biliaires

Durant le transit intestinal, les acides biliaires primaires sont soumis à une série de modifications structurales par la flore bactérienne, notamment leur déconjugaison et la 7 α -déshydroxylation, et se transforment finalement en acides biliaires secondaires. Le β MCA peut ensuite être épimérisé à C-6 en ω MCA (Tableau 3) ; tandis que CA, CDCA et ω MCA peuvent être 7 α -déshydroxylés en acide désoxycholique (DCA), acide lithocholique (LCA) et acide hydodésoxycholique (HDCA), respectivement (Wahlström *et al.*, 2016 ; Jia *et al.*, 2018). Le CDCA est également converti en acide ursodésoxycholique (UDCA) par l'hydroxystéroïde-déshydrogénase et, par la suite, l'UDCA peut être 7 α -déshydroxylé en LCA ou oxydé dans le foie par Cyp2c70 en β MCA. Le DCA, le LCA, l'UDCA, le HDCA et le ω MCA sont des acides biliaires secondaires et présentent soit une hydrophobicité et une toxicité plus élevées (LCA, DCA) ou une hydrophilie (UDCA, HDCA) que leurs précurseurs primaires des acides biliaires. La composition en acides biliaires dépend donc

de la composition du microbiote et, inversement, les acides biliaires contribuent également à façonner le microbiome (Ikegami et Honda, 2018).

Le pool d'acides biliaires est ainsi composé d'une grande variété d'acides biliaires primaires et secondaires avec des propriétés physiques et chimiques différentes. Cette combinaison d'acides biliaires est nécessaire à la solubilisation complète et à l'absorption des graisses alimentaires pendant le cycle entérohépatique (Martinot *et al.*, 2017).

Tableau 3. Nomenclature, propriétés et activités biologiques des acides biliaires (Claudel et Trauner, 2020)

Acides biliaires	Nom complet	Origine	Activité biologique
CA	Acide cholique	Foie (Cyp7a1)	Agoniste FXR
CDCA	Acide chénodéoxycholique	Foie (Cyp27a1 and Cyp7a1)	Agoniste FXR le plus puissant chez l'homme mais pas chez la souris
α -MCA	Acide α -muricholique	Foie : oxydation de CDCA par Cyp2c70 chez les rongeurs seulement	Antagoniste FXR
β -MCA	Acide β -muricholique	Foie : oxydation de CDCA par Cyp2c70 chez les rongeurs seulement Intestin: épimérisation de α MCA	Antagoniste FXR
LCA	Acide lithocholique	Intestin : 7α - déshydroxylation de CDCA par <i>Clostridium</i> et <i>Eubacterium</i> et/ou 7α - déshydroxylation de l'UDCA	Agoniste FXR, PXR, VDR, TGR5
UDCA	Acide ursodéoxycholique	Intestin: déshydrogénisation hydroxystéroïde de CDCA	Agoniste partiel FXR Agoniste GR α
HDCA	Acide hydodéoxycholique	Intestin : 7α - déshydroxylation de ω -MCA par <i>Clostridium</i> et <i>Eubacterium</i>	Diminue la concentration de ω -MCA de l'antagoniste FXR
DCA	Acide déoxycholique	Intestin : 7α - déshydroxylation de CA par <i>Clostridium</i> et <i>Eubacterium</i>	Agoniste FXR, TGR5
ω -MCA	Acide ω -muricholique	Intestin : épimérisation en C-6 de β -MCA par <i>Bacteroides</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Eubacterium</i>	Antagoniste FXR?

8.1.2. Physiologie du cycle entérohépatique des acides biliaires

Après conjugaison avec la glycine ou la taurine, les acides biliaires (ABs) hépatiques néo-synthétisés sont activement sécrétés par les hépatocytes dans la lumière canaliculaire biliaire. Cette sécrétion est concomitante à celles d'autres composants biliaires tels que les phospholipides et le cholestérol..., ce qui permet la formation de micelles dans la bile qui protègent le système biliaire contre les actions détergentes des concentrations élevées en acides biliaires. La bile résultante est stockée dans la vésicule biliaire et sera déversée, *via* le canal cholédoque, dans la lumière duodénale lors de l'ingestion d'un repas par contraction de la vésicule biliaire induite en réponse à la

cholécystokinine (CCK). Dans la lumière intestinale, les acides biliaires agissent comme des détergents pour solubiliser et faciliter la digestion et l'absorption des graisses alimentaires et des vitamines liposolubles (Martinot *et al.*, 2017).

Les acides biliaires (environ 95 %) sont majoritairement réabsorbés de façon active au niveau de l'iléon et retournent vers le foie par la veine porte. Ils sont transportés vers le pôle canaliculaire des hépatocytes pour être sécrétés de novo dans la bile avec des acides biliaires néo-synthétisés, accomplissant leur cycle entérohépatique (Figure 10). Ce cycle se reproduit 4 à 12 fois par jour chez un individu sain (Martinot *et al.*, 2017).

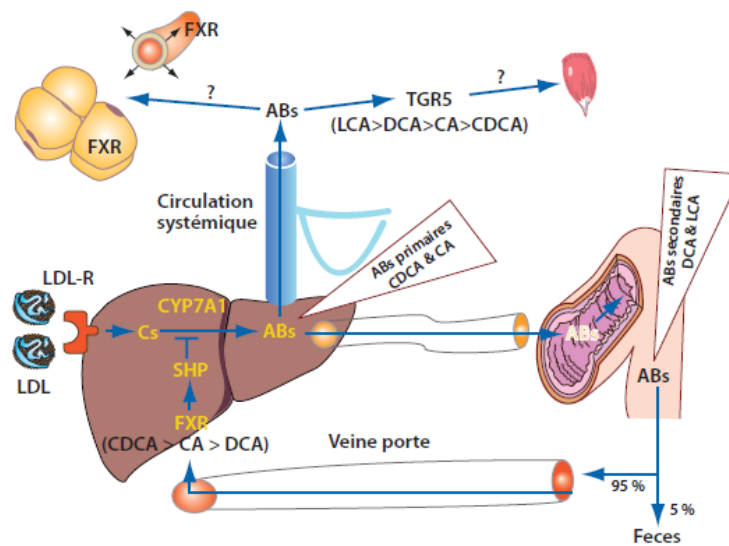


Figure 10. Cycle entérohépatique des acides biliaires (Langhi et Cariou, 2010)

Une partie des acides biliaires non réabsorbés au niveau de l'iléon pourra l'être de façon passive au niveau du côlon et/ou sera éliminée dans les fèces. Cette perte fécale, qui est alors compensée par une biosynthèse hépatique de novo d'acides biliaires, représente la route majoritaire de transformation et d'élimination du cholestérol par l'organisme. La régulation coordonnée des différentes étapes du cycle entérohépatique des acides biliaires (synthèse, transport, élimination) est importante pour le maintien des acides biliaires et l'homéostasie du cholestérol (Martinot *et al.*, 2017). Une faible proportion d'acides biliaires échappe également au cycle entérohépatique et circule dans le plasma. Les acides biliaires plasmatiques peuvent se lier aux différents récepteurs (FXR, TGR5...) au niveau de plusieurs tissus tels que le tissu adipeux, la paroi vasculaire et le muscle (Langhi et Cariou, 2010).

Étant donné que les acides biliaires sont des molécules amphipathiques qui peuvent endommager les membranes cellulaires, induire l'apoptose et avoir des actions proinflammatoires potentielles à des concentrations plus élevées (Jansen *et al.*, 2017), divers mécanismes de détection sont nécessaires pour coordonner les processus métaboliques et de transport limitant la charge et l'exposition aux acides biliaires, protégeant ainsi l'intégrité cellulaire dans les différents organes manipulant les acides biliaires en contrôlant un réseau de transporteurs et d'enzymes. Ces capteurs sont des protéines nucléaires, intracellulaires et membranaires qui coordonnent la signalisation et les communications intra et inter-organes en régulant l'homéostasie des acides biliaires et un large éventail d'autres voies métaboliques et immunologiques (Claudel *et al.*, 2011).

8.1.3. Rôles des acides biliaires

En plus de ces rôles directs des acides biliaires dans la digestion et la solubilisation des métabolites contenus dans le bol alimentaire, d'autres rôles impliquant la fixation de ces acides biliaires sur des récepteurs spécifiques ont été mis en évidence et constituent une part importante de la recherche sur les acides biliaires actuellement. En effet, il est désormais connu que via leur liaison à des récepteurs tels que FXR et TGR5, les acides biliaires agissent sur le métabolisme des lipides, sur le métabolisme du glucose, sur l'homéostasie ainsi que sur l'inflammation (Lefebvre *et al.*, 2009). Depuis leur mise en évidence respective par Forman *et al.* (1995) pour FXR et par Maruyama *et al.* (2002) pour TGR5, ces deux récepteurs aux acides biliaires ont été montrés comme ayant de nombreuses implications dans des processus physiologiques variés et comme pouvant constituer de potentielles cibles thérapeutiques. Étant donnée que cette partie du travail de thèse est portée sur l'étude du récepteur aux acides biliaires, le TGR5, nous ne présenterons pas les connaissances actuelles sur le récepteur nucléaire aux acides biliaires FXR.

8.2. Récepteur TGR5

8.2.1. Découverte TGR5

Outre leurs propriétés tensioactives, il a été découvert à la fin des années 90 que les acides biliaires étaient dotés de fonctions de signalisation, agissant comme des hormones et des ligands régulateurs. Ainsi, en 1999, le récepteur nucléaire FXR (*Farnesoid X receptor*) a été identifié comme étant une des cibles des acides biliaires (Parks *et al.*, 1999), et il est impliqué dans la régulation des gènes agissant sur plusieurs voies métaboliques (Sinal *et*

al., 2000 ; Lefebvre *et al.*, 2009). Trois ans plus tard, Maruyama *et al.* (2002) ont décrit un récepteur couplé aux protéines G de la membrane cellulaire (GPCR) qui était activé par les acides biliaires. Ce récepteur est généralement appelé *Membrane - Bile Acid Receptor* (M-BAR) (Maruyama *et al.*, 2002) ou *Takeda G protein-coupled receptor 5* (TGR5) (Kawamata *et al.*, 2003) ou *G-protein coupled receptor 131* (GPR131) (Foord *et al.*, 2005), plutôt que le *G-protein-coupled bile acid receptor 1* (GPBAR1) (Vassileva *et al.*, 2006 ; Müssig *et al.*, 2009). Il est important de noter que GPBAR1 reste la désignation officielle d'*Homo Sapiens* dans la base de données des gènes NIH et dans les recommandations du comité de nomenclature des gènes HUGO (HUGO).

L'existence d'un récepteur de surface cellulaire activé par les acides biliaires était suspectée auparavant, compte tenu des effets immunosuppresseurs différentiels des acides biliaires dans les cellules immunitaires évalués *in vitro*. Les acides chénodésoxycholique et désoxycholique diminuaient la production d'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) des macrophages, tandis que l'acide ursodésoxycholique, un acide biliaire plus hydrophile, avait un effet beaucoup plus faible (Greve *et al.*, 1989 ; Calmus *et al.*, 1992). Sur la base de la séquence probable d'un récepteur couplé à la protéine G (GPCR) identifié dans la base de données du génome humain (GenBank), Maruyama *et al.* (2002) ont cloné le récepteur TGR5 dans des cellules rénales embryonnaires humaines (HEK 293) et caractérisé les variations de l'affinité de liaison des acides biliaires individuels à TGR5. Ces résultats ont été confirmés par des études sur une lignée cellulaire CHO (Chinese Hamster Ovary), co-transfectées par le récepteur TGR5 humain et par le gène codant pour la luciférase (élément sensible à l'adénosine monophosphate cyclique – AMPc- fusionné au gène de la luciférase) permettant de détecter la capacité des composés testés à activer TGR5 (Kawamata *et al.*, 2003). Parmi des milliers de composés criblés, les acides biliaires étaient les seuls à déclencher de façon rapide et dose-dépendante une augmentation spécifique de l'activité de la luciférase due à la production intracellulaire d'AMPc. Ce qui a permis de classer les acides biliaires en fonction de leur puissance d'activation de TGR5 comme suit : acide lithocholique LCA (0,53 μ M) > acide désoxycholique DCA (1,01 μ M) > acide chénodésoxycholique CDCA (4,43 μ M) > acide cholique CA (7,72 μ M). On remarque que l'activité des acides biliaires croît avec l'hydrophobicité de ces derniers. Le LCA a ensuite été considéré comme composé de référence pour les études de relations structure-activité dans la littérature (Kawamata *et al.*, 2003).

8.2.2. Gène TGR5 et sa structure

Le gène TGR5 (ou GPBAR1) est composé de 993 paires de bases et est à l'origine de la synthèse d'une protéine à sept domaines transmembranaires de 330 acides aminés (Maruyama *et al.*, 2002 ; Kawamata *et al.*, 2003). Chez l'homme, le gène TGR5 est situé sur le chromosome 2q35, dont la séquence d'ADNc présente une haute homologie avec celles d'autres espèces telles que celles des bovins (86 %), le lapin (90 %), la souris (83 %) et le rat (82 %), montrant ainsi une conservation structurelle élevée chez les mammifères. La structure 3D de ce récepteur n'est pas encore connue et les représentations faites actuellement sont issues de modèles comparatifs d'autres GPCRs (Hov *et al.*, 2010) (Figure 11). Le récepteur comprend 7 domaines transmembranaires (TMH1-7), 3 boucles extracellulaires (ECL1-3) impliquées dans la liaison du ligand et 3 boucles intracellulaires (ICL1-3) impliquées dans le recrutement des protéines de signalisations induites par TGR5 (Hov *et al.*, 2010). Le gène codant le récepteur TGR5 est répertorié dans la GenBank™ database sous le code AC021016 (Maruyama *et al.*, 2002 ; Kawamata *et al.*, 2003).

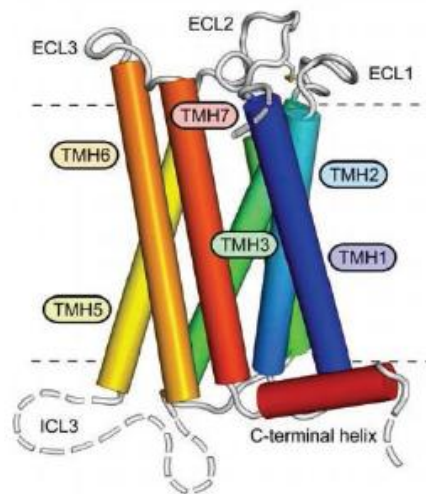


Figure 11. Structure 3D du récepteur TGR5 (Hov *et al.*, 2010).

8.2.3. Expression du récepteur TGR5

L'expression du récepteur TGR5 est ubiquitaire chez de nombreux mammifères. Chez l'homme, il est majoritairement présent dans le cœur, les muscles, la rate, le foie, l'intestin, les reins, le placenta, les poumons (Kawamata *et al.*, 2003). Au niveau cellulaire, TGR5 est exprimé dans les monocytes et macrophages (Pols *et al.*, 2011a), dans les cellules entéroendocrines intestinales (Maruyama *et al.*, 2002), dans les cholangiocytes (Keitel *et al.*, 2010b ; Barichon *et al.*, 2016), dans les ganglions spinaux (Alemi *et al.*, 2013), dans les cellules endothéliales du foie (Keitel *et al.*, 2007) et également dans les

cellules épithéliales de la vésicule biliaire (Kawamata *et al.*, 2003 ; Maruyama *et al.*, 2006 ; Keitel *et al.*, 2009).

Chez les souris C57BL6, l'ARNm de TGR5 est détecté dans les organes viscéraux, y compris l'intestin, la vésicule biliaire, le tissu adipeux blanc, le tissu adipeux brun, le foie, le poumon, le cœur, l'ovaire et le placenta (Maruyama *et al.*, 2006 ; Vassileva *et al.*, 2006). Il est également fortement exprimé dans le système nerveux entérique des souris (Poole *et al.*, 2010 ; Duboc *et al.*, 2014). L'expression du gène TGR5 est également présente dans le cerveau et la moelle épinière chez les rongeurs et les humains (Maruyama *et al.*, 2006 ; Vassileva *et al.*, 2006 ; Alemi *et al.*, 2013). Récemment, Murtaza *et al.* (2017) ont montré, pour la première fois, que les cellules des papilles gustatives humaines et souris expriment l'ARNm TGR5.

8.2.4. Agonistes du récepteur TGR5

Les acides biliaires sont les agonistes naturels les plus puissants du TGR5, mais leur affinité de liaison varie selon les espèces d'acides biliaires considérées (Maruyama *et al.*, 2002 ; Kawamata *et al.*, 2003). Ainsi, les acides biliaires secondaires, l'acide lithocholique (LCA) et l'acide déoxycholique (DCA) sont les agonistes les plus efficaces pour TGR5. Comme les acides biliaires ne sont pas des ligands sélectifs pour TGR5, plusieurs agonistes spécifiques ont été identifiés et/ou développés afin de décrire et de mettre en évidence les fonctions physiologiques dépendantes de TGR5. Ainsi, l'acide oléanolique, un triterpène naturel extrait des feuilles de l'olivier et l'INT-777 analogue semi-synthétique obtenu par modification de la structure de l'acide cholique (CA), sont actuellement largement utilisés pour les approches pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* (Sato *et al.*, 2007 ; Pellicciari *et al.*, 2009).

8.2.5. Effets biologiques de l'activation TGR5

La diversité de l'expression du TGR5 est associée avec une importante variété d'effets biologiques (Lasalle, 2015). L'activation du TGR5 par ses agonistes peut entraîner :

- Une augmentation de la dépense énergétique, *via* une augmentation de la thermogénèse (Watanabe *et al.*, 2006), et le maintien d'une homéostasie glucido-lipidique et énergétique (Claudel *et al.*, 2005 ; Potthoff *et al.*, 2013).
- Des effets anti-apoptotiques et protecteurs contre l'inflammation (Kawamata *et al.*, 2003 ; Marzioni *et al.*, 2007 ; Pols *et al.*, 2011a ; Keitel et Haussinger, 2012).

- Une inhibition de la motilité intestinale et par conséquent un ralentissement du transit intestinal et une diminution de la vidange gastrique (Poole *et al.*, 2010 ; Malhi et Camilleri, 2017).
- Une augmentation du remplissage de la vésicule biliaire (Keitel et Haussinger, 2012).
- Un effet hypotenseur, agissant contre une tachycardie et réduit le risque dyslipidémique (Porez *et al.*, 2012 ; Zambad *et al.*, 2013)
- Une augmentation de la sécrétion de GLP-1 (Thomas *et al.*, 2009).

Tous ces effets sont résumés en figure 12, en bleu sont représentés les effets bénéfiques de l'activation de TGR5 par ses agonistes dans les différents organes, tissus, types cellulaires et en rouge les effets non souhaités de son activation.

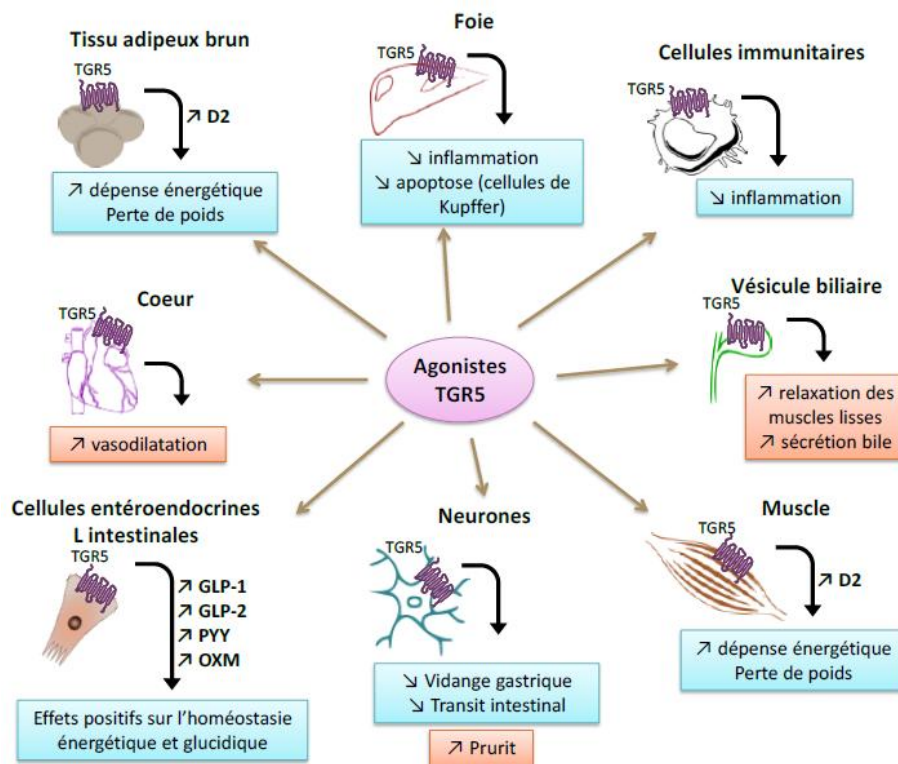


Figure 12. Effets biologiques de TGR5 (Hoguet, 2017)

En raison de ces divers effets biologiques, un intérêt croissant de l'industrie pharmaceutique pour TGR5, cible thérapeutique prometteuse pour plusieurs pathologies, comme le syndrome métabolique (diabète de type 2, obésité ...) ou certaines maladies inflammatoires (Martinot *et al.*, 2017 ; Volle, 2017 ; Claudel et Trauner, 2020) et le cancer (Tsuei *et al.*, 2014).

Matériel et Méthodes

Nous présentons dans ce qui suit le matériel et les méthodes utilisés pour la réalisation des différentes parties de cette thèse.

1. CONTRÔLE DE LA RÉGULATION DE LA PRISE ALIMENTAIRE

Cette partie de notre travail vise d'une part, à étudier le contrôle de la régulation de la prise alimentaire à court terme et dans des conditions de vie habituelle, via l'évaluation subjective et objective de l'appétit, du rassasiement et de la satiété, et d'autre part, rechercher les facteurs pouvant moduler cette régulation. À cet effet, un protocole expérimental a été établi pour permettre de :

- Décrire les sensations subjectives de l'appétit, du rassasiement et de la satiété à l'aide de l'échelle visuelle analogique (EVA), durant les différentes phases de la séquence alimentaire ;
- Mesurer l'appétit objectif par l'estimation des apports alimentaires des individus et les intervalles interprandiaux ;
- Rechercher certains facteurs pouvant moduler la régulation de la prise alimentaire, ces facteurs peuvent être liés à la composition nutritionnelle des repas ; aux habitudes alimentaires des individus et aux conditions environnementales de prise des repas.

1.1. Population d'étude et champ de l'enquête

Cette étude a été réalisée auprès d'une population de 208 jeunes adultes ; il s'agit des étudiants de l'Institut de la Nutrition, de l'Alimentation et des Technologies Agro-Alimentaires (INATAA), de l'Université Frères Mentouri Constantine 1 (Algérie). C'est une population disponible et ayant un niveau intellectuel leur permettant de collaborer à des travaux d'investigations scientifiques. Ces participants peuvent être rappelés en fonction des besoins pour renseigner toutes les données de cette recherche. Sous peine d'aboutir à des conclusions erronées, certains sujets ont été exclus de l'étude. Les critères d'exclusion de la population étudiée sont :

- ayant une maladie chronique (diabète, hypertension artérielle, ...), ou souffrant de symptômes de rhume, grippe, maux de tête... ;

- prise des médicaments susceptibles d'affecter l'appétit (corticoïdes, antidépresseurs, ...)
- ayant une allergie alimentaire ;
- suit tout régime ou restriction alimentaire spécifique (régime d'amaigrissement...);
- en situation physiologique particulière (grossesse, période du cycle menstruel...);
- changement pondéral durant les 3 derniers mois (plus de 3 kg).

Un formulaire de consentement éclairé écrit, a ensuite été signé par chaque sujet retenu.

1.2. Procédure et protocole de déroulement de l'étude

L'étude de la régulation de l'appétit, en conditions de *freeliving* (vie habituelle et spontanée), consiste à proposer des repas aux individus pour ingestion. Par conséquent, cette méthode est coûteuse et contraignante, elle nécessite beaucoup de temps et demande beaucoup de travail, comme elle peut entraîner un gaspillage important de nourriture (Holliday *et al.*, 2014). De ce fait, nous avons préféré de servir des repas dans le cadre d'une restauration collective assurée la résidence universitaire "Reggam Zouaoui". Ce restaurant sert entre autres le repas du déjeuner aux étudiants et au personnel fréquentant le campus de l'INATAA. Du fait que, la restauration universitaire est un service fondamental dans la vie quotidienne des étudiants, elle est considérée comme pratique alimentaire habituelle chez la population de l'étude (Lachat *et al.*, 2009).

Après l'octroi d'une autorisation de la part de la direction du restaurant universitaire pour effectuer cette étude au sein de leur établissement, les consignes du protocole expérimental ont été clairement expliquées au personnel concerné, pour qu'il puisse collaborer pleinement avec cette étude. La mise en place du protocole expérimentale s'est déroulée en avril - mai de deux années consécutives (2015 - 2016).

Il s'agit d'une enquête déroulée par interview. Cette technique est adaptée à la fois à la nature de l'étude et à la longueur du questionnaire. Du fait que l'enquêteur est face à la personne enquêtée, celle-ci peut être plus facilement mise en confiance. Par ailleurs, l'enquêteur peut observer directement les réactions de la personne interrogée et en tenir compte dans le questionnement.

Les sujets ont été sollicités par contact direct, au moment de leur passage au restaurant universitaire pour prendre leur déjeuner. Chaque sujet a été informé oralement de la nature de l'étude. Des repas similaires en quantités sont présentés au sujets. Chaque

Le sujet est ensuite laissé librement pour manger son repas et sans aucune consigne particulière. Parallèlement, des données relatives à la séquence alimentaire (ordre de consommation des constituants du repas) et à l'environnement de prise du repas (convivialité et durée) ont été relevées sur place par nous-mêmes. Notons que le participant a le droit, selon ses désirs, de se resservir d'autres quantités du plat principal ou du pain, l'aliment d'accompagnement et le dessert ne sont pas resservis. À la fin du déjeuner, le niveau d'appréciation du repas et des estimations subjectives de l'appétit ont été renseignés auprès du participant (Figure 13).

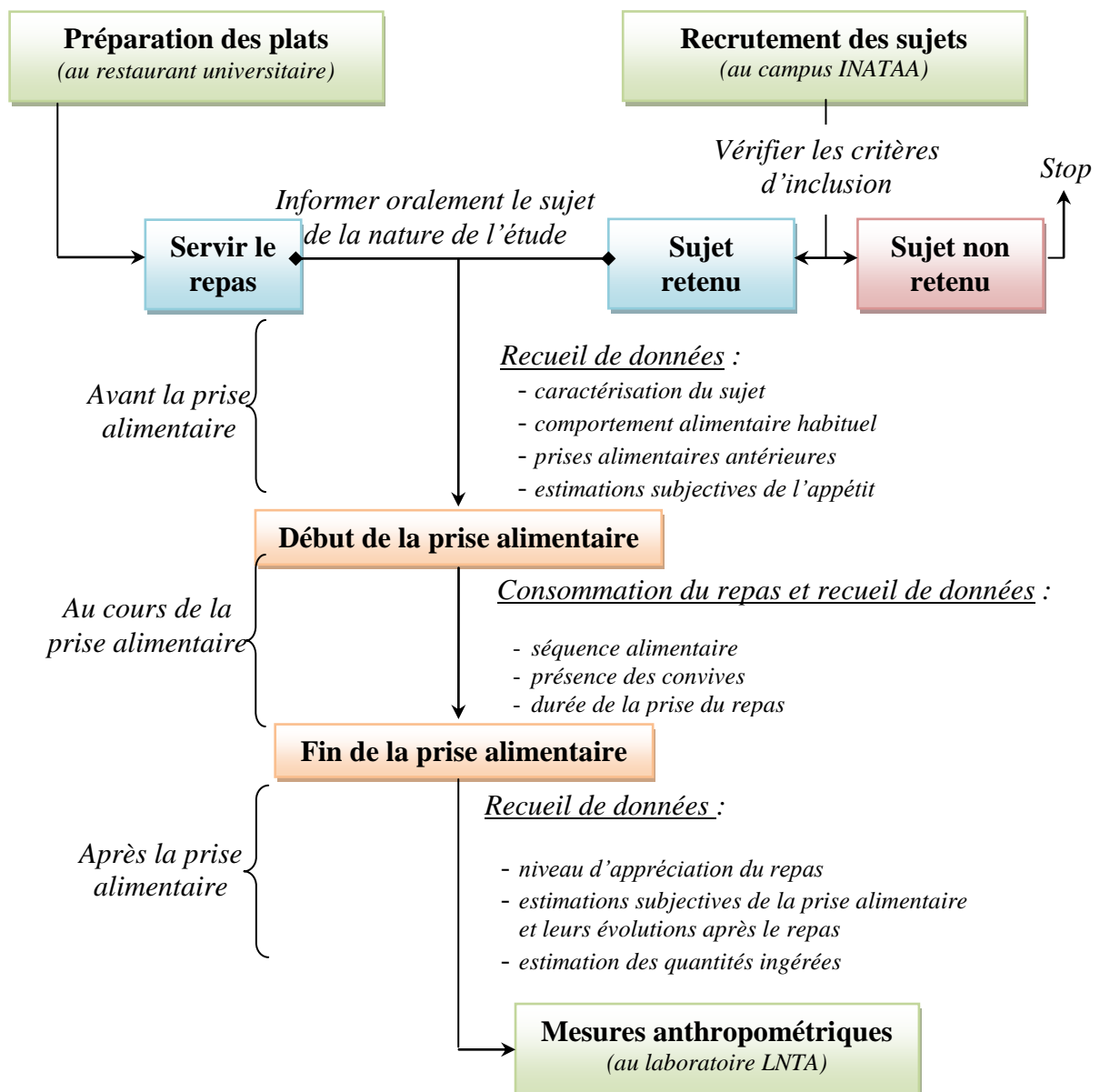


Figure 13. Protocole de l'enquête

Un questionnaire composé de plusieurs parties (questions avant et après le repas) est rempli par les sujets. Ces questions concernent : le comportement alimentaire habituel et les estimations subjectives de l'appétit, ainsi que l'évolution des sensations subjectives de l'appétit (satiété, plénitude gastrique, faim, désir de manger) toutes les 15 minutes jusqu'à une nouvelle prise alimentaire ou durant les quatre heures suivant le repas.

1.3. Plats servis

Les plats servis à nos sujets sont ceux proposés au déjeuner par le restaurant de la résidence universitaire *Reggam Zouaoui*. Le menu servi se fait suivant un semainier alimentaire. Les plats faisaient partie intégrante des habitudes alimentaires locales. Il est à noter que ces repas sont offerts contre un tarif unique et symbolique, et que nos sujets n'avaient pas un libre choix qualitatif ou quantitatif de la nourriture ou des désirs spécifiques à la nourriture. Ces facteurs peuvent être considérés comme une faiblesse de l'évaluation de l'appétit en conditions de *freeliving* de notre étude.

Le tableau 4 présente les différents menus servis chaque jour de la semaine. Notons que, les plats 6 et 7 sont servis les jours de week-end (vendredi et samedi).

En plus d'une demi-baguette, chaque plat est composé de quatre autres constituants, à savoir :

- Une entrée composée de salade variée (laitue, tomate, olives noires, carottes râpées, concombre et vinaigrette) ;
- Un plat de résistance qui diffère d'un jour à un autre, il s'agit soit d'une soupe de légumineuses (lentilles ou pois-chiches) ou d'une pâte industrielle (spaghetti, tilitli ou macaroni) ou d'un plat traditionnel (couscous ou rfiss avec l'ben). Pour chaque cas, les mêmes unités ménagères (bol, assiette, pot) ont été utilisées pour servir constamment les mêmes quantités.
- Un aliment d'accompagnement qui peut être soit du fromage fondu en portions, cachir, poulet rôti, conserve de thon, viande hachée ou viande bouillie ou omelettes.
- Un dessert qui peut être un produit laitier (yaourt) ; une boisson gazeuse, un fruit de même calibre (pomme, banane).

L'estimation quantitative (en grammes) de chaque constituant des repas servis est réalisée par peser avec une balance de précision de marque RADWAG ($e = 0,1$ g).

La densité énergétique (DE) d'un repas (ou de l'alimentation globale) est définie selon le même principe que celui de la DE d'un aliment, qui correspond à sa charge énergétique par unité de poids (énergie/poids) (Bellisle, 2010).

$$\text{Densité énergétique (kcal/100 g)} = \frac{\text{valeur énergétique total du repas (kcal)}}{\text{Poids total du repas (g)}} \times 100$$

Tableau 4. Composition qualitative et quantitative (en grammes) des plats servis

Repas n° (jour)	Aliment d'entrée	Plat de résistance	Aliment d'acc- ompagnement	Dessert	Pain	DE
Repas 1 (Dimanche)	salade variée 65	Spaghettis 200	fromage fondu 30	pomme 160	demi-baguette 125	153,5
Repas 2 (Lundi)	salade variée 65	Soupe de pois- chiches 200	cachir 60	yaourt 100	demi-baguette 125	179
Repas 3 (Mardi)	salade variée 65	Rfiss / L'ben 200 /150	poulet au four 70	banane 170	demi-baguette 125	202,8
Repas 4 (Mercredi)	salade variée 65	macaroni 200	viande hachée 70	yaourt 100	demi-baguette 125	159,1
Repas 5 (Jeudi)	salade variée 65	ilitli 200	thon en conserves 65	pomme 160	demi-baguette 125	135,9
Repas 6 (Vendredi)	salade variée 65,13	Couscous avec légumes 200	viande de bœuf 70	boisson fruitée 200	demi-baguette 125	153,6
Repas 7 (Samedi)	salade variée 65	Soupe de lentille 200	une omelette 50	orange 160	demi-baguette 125	128,2

DE : densité énergétique, exprimée en kcal / 100 g

1.4. Élaboration et description du questionnaire

Afin d'apporter les informations recherchées en rapport à notre problématique, nous avons fait d'abord une littérature sur le sujet de la régulation de l'appétit, du rassasiement et de la satiété (Dadoun, 2002 ; Bellisle, 2005a), particulièrement les marqueurs comportementaux de régulation de la prise alimentaire et leurs méthodes d'évaluation (Flint *et al.*, 2000 ; Stubbs *et al.*, 2000 ; Mattes *et al.*, 2005 ; Gibbons *et al.*, 2014), ainsi que les facteurs pouvant moduler cette régulation (Benelam, 2009a ; Chapelot, 2013).

Un questionnaire préliminaire a été élaboré et testé auprès de 15 sujets. Cette pré-enquête nous a permis de se familiariser avec les questions posées et de soulever certaines remarques et suggestions, afin d'aboutir en définitif, à un questionnaire plus clair, plus compréhensible et plus adapté aux objectifs de l'étude.

Le questionnaire définitif a été rédigé en langue française, comprenant trois pages en portrait sur feuille A4, imprimé en recto verso. Le questionnaire comprend au total 54 questions. Pour faciliter le recueil des informations, nous avons utilisé selon les cas :

- ✦ des questions fermées où les réponses sont à cocher. Ces questions présentent l'avantage de produire des réponses plus uniformes et peuvent être traitées facilement ;
- ✦ des questions ouvertes donnent plus de liberté aux sujets pour répondre aux questions. Elles mettent à l'épreuve la mémoire des gens et permettent de clarifier leur position. Elles n'influencent pas le sujet d'où l'obtention de réponses plus sincères et plus révélatrices ;
- ✦ et des questions semi-fermées qui, en plus des orientations comme pour les questions fermées, donnent la possibilité au sujet de compléter plus librement la liste des suggestions.

Trois volets décrivent le contenu de notre questionnaire (annexe 1) :

1.4.1. Identification des sujets

Cette partie porte sur les informations générales concernant le participant, il regroupe quatre parties et permet de décrire et classer la population étudiée. Il comprend :

- identification du sujet : l'âge, sexe, moyen de contact (tel. ou mail) en cas de besoin ;
- données anthropométriques, à avoir le poids et la taille ;
- pratique régulière de l'activité physique et la prise de tabac ;
- état de santé, stress et suivi d'un régime alimentaire spécifique.

1.4.2. Comportement alimentaire des sujets

Cette partie concerne le comportement alimentaire habituel, et relatif au repas. Il vise à décrire les habitudes alimentaires des sujets à savoir :

- la régularité des repas, la durée habituelle de prise des repas ; l'importance de chaque repas, ainsi le grignotage ;
- la convivialité des prises alimentaires ;
- la description des sensations de faim ;
- l'habitude d'ajout de condiments et d'épices dans les plats ;

- les facteurs influençant la prise alimentaire (présentation du repas, palatabilité, taille des portions, etc.) ;
- l'ordre de préférence des différents menus proposés.
- préférence et habitude de consommation des plats servis ;
- prise des différents constituants du plat servi ;
- les raisons d'arrêter de manger et l'envie de manger d'autres aliments ;
- son appréciation globale sur le repas servi (appétence ; agréabilité ou palatabilité).

1.4.3. Évaluation subjective et objective de l'appétit

Il s'agit de l'estimation des sensations subjectives de l'appétit, de la consommation alimentaire et des intervalles entre deux prises alimentaires successives. Ces trois catégories de paramètres comportementaux permettent de mesurer le rassasiement et/ou la satiété.

Les sensations subjectives (ou motivations alimentaires) sont estimées par le biais d'une échelle visuelle analogique (EVA). L'évaluation objective est réalisée par l'évaluation des ingesta, en termes d'apports nutritionnels et par les intervalles interprandiaux (Figure 14).

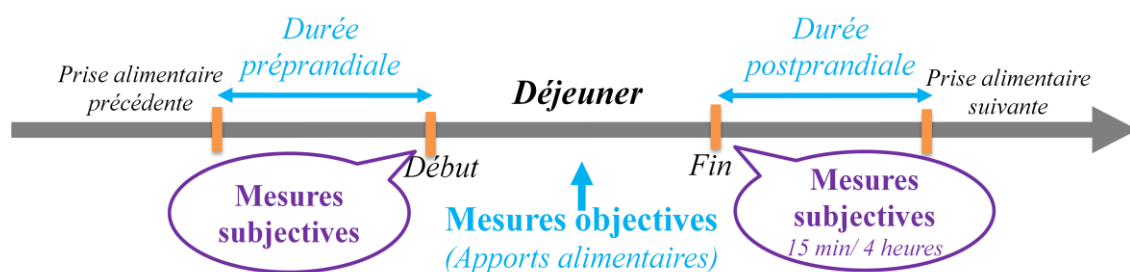


Figure 14. Mesures subjectives et objectives de l'appétit durant l'épisode alimentaire

1.4.3.1. Évaluation subjective par échelle visuelle analogique

Les sensations subjectives d'appétit ont été évaluées grâce à une Echelle Visuelle Analogique (EVA). Cette méthode consiste à reporter des sensations subjectives en positionnant une marque sur une ligne droite horizontale de 100 points (Figure 15). Les sensations sont faibles lorsque l'estimation tend vers les valeurs inférieures de l'échelle et sont élevées lorsque l'estimation tend vers les valeurs supérieures de celle-ci (Stubbs *et al.*, 2000 ; Blundell, 2007).

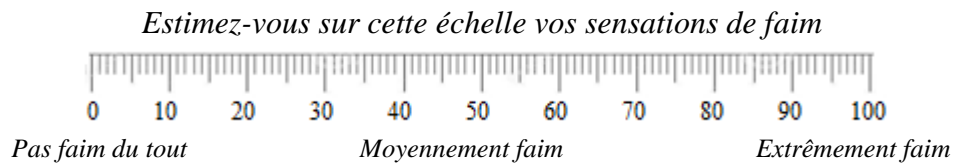


Figure 15. Exemple d'utilisation d'échelle visuelle analogique (Blundell, 2007)

Les estimations subjectives ont été recherchées en phase préprandiale (avant la prise alimentaire) et en phase postprandiale, juste à la fin du repas et chaque 15 min durant les 4 heures suivants le repas (Tableau 5).

Tableau 5. Sensations subjectives estimées durant l'épisode alimentaire

Phase préprandiale (avant le repas)	Phase postprandiale	
	<i>en fin du repas</i>	<i>chaque 15 min durant 4 h après repas</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Faim - Envie de manger - Consommation prospective - Plénitude gastrique 	<ul style="list-style-type: none"> - Rassasiement - Plaisir gustatif - Plénitude gastrique 	<ul style="list-style-type: none"> - Faim - Envie de manger - Consommation prospective Plénitude gastrique

En phase préprandiale, il est demandé à chaque sujet de quantifier par un score, l'intensité des sensations de la faim, de l'envie de manger, de la plénitude gastrique (sensation de remplissage de l'estomac), de la consommation prospective (quantité d'aliments que l'on pense pouvoir manger). ce sont les sensations recommandées pour l'estimation de l'appétit subjectif chez des adultes en bonne santé (De Graaf, 1993 ; Stubbs *et al.*, 2000 ; Chapelot, 2013). A partir de ces scores sur EVA, un score composite d'appétit préprandial a été calculé (Holliday *et al.*, 2014).

$$\text{Score d'appétit} = \frac{[\text{faim} + \text{envie de manger} + \text{consommation prospective} + (100 - \text{plénitude gastrique})]}{4}$$

En phase postprandiale, à la fin du repas, qui correspondant à phase du rassasiement, les sujets notent les scores du niveau de rassasiement, le plaisir gustatif et le niveau de plénitude gastrique.

Toujours en phase postprandial, à chaque 15 min durant les 4 heures qui suivent la fin du repas, il est demandé aux sujets de quantifier par un score, l'intensité des sensations de la faim, de l'envie de manger, de la plénitude gastrique (sensation de remplissage de l'estomac), de la consommation prospective (quantité d'aliments que l'on pense pouvoir

manger) (De Graaf, 1993 ; Stubbs *et al.*, 2000). Le score global d'appétit est calculé (Holliday *et al.*, 2014). Chaque sensation subjective est considérée comme haute (ou forte) lorsqu'elle dépasse un score de 50 sur EVA, et elle est considérée comme basse (ou faible) lorsqu'elle ne dépasse pas 50 sur EVA.

1.4.3.2. Évaluation objective par estimation des apports nutritionnels

Les quantités ingérées (en grammes) de chaque constituant du plat ont été estimées par soustraction des quantités restantes dans le plat. Les pesées ont été effectuées par la balance de précision de marque Radwag ($e = 0,1$ g). Chaque valeur utilisée est la moyenne de trois pesées.

Les quantités d'aliments ingérées sont ensuite converties en nutriments pour calculer l'apport énergétique total (en kcal), les apports en macronutriments (glucides, protéines, lipides), ainsi que les apports en fibres alimentaires (en grammes). Cette conversion d'aliments en nutriments est réalisée à l'aide d'une compilation des tables de composition des aliments française, CIQUAL (2012) et allemande (Souci *et al.*, 2008). Pour certains aliments traditionnels tels que rffiss, nous avons estimé la composition à partir de la recette utilisée, en prenant en compte tous les ingrédients utilisés pour la préparation de ces plats.

1.4.3.3. Évaluation objective par estimation des intervalles interprandiaux

En plus des sensations subjectives et des apports alimentaires estimés pour mesurer à la fois le rassasiement et la satiété, l'intervalle interprandial (temps séparant deux repas successifs) représente aussi un autre marqueur de la satiété (Blundell, 2007).

Tenant compte des différentes prises alimentaires des sujets le jour de l'étude et en se référant au repas du déjeuner, nous avons distingué deux intervalles interprandiaux, exprimées en minutes à :

- Une durée préprandiale représentée par la durée qui sépare le déjeuner de la prise alimentaire précédente (apportant au moins 50 kcal) ;
- Une durée postprandiale représentée par la durée qui sépare le déjeuner de la prise alimentaire suivante (apportant au moins 50 kcal). La durée postprandiale correspond à la durée de la satiété.

En outre, une durée prandiale correspond au temps qui s'étale du début à la fin de la prise du repas.

1.4.4. Mesures anthropométriques

Le poids (kg) et taille (cm) ont été mesurés selon les recommandations de l'OMS (1995). Le poids a été mesuré avec une balance de marque SECA, d'une étendue de 2 kg à 150 kg et d'une précision de 100 g. La taille a été mesurée avec une toise mécanique de marque SECA, de 2 mètres de longueur et d'une précision de 0,2 cm. Cet instrument comprend deux parties, l'une mobile et l'autre fixe, maintenu verticalement contre le mur. Ces mesures ont servi pour le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC en kg/m^2), qui est défini comme étant le rapport poids (kg) sur le carré de la taille (m^2). La maigreur, le surpoids et l'obésité ont été définis par rapport aux valeurs de référence de l'OMS (Tableau 6) (OMS, 2003).

Tableau 6. Classification des adultes en fonction de l'IMC (OMS, 2003)

IMC (kg/m^2)	Corpulence
< 18,5	Maigre
[18,5 - 25[Normal
[25 - 30[Surpoids
≥ 30	Obèse

1.5. Difficultés rencontrées

Durant la réalisation de cette étude, nous avons été confrontés à des difficultés inhérentes à toute enquête de ce type. Parmi ces difficultés, nous citons les suivantes :

- Le refus de certaines personnes de participer à l'étude, pour plusieurs raisons telles que la timidité, l'hésitation de manger devant l'enquêteur, le manque de disponibilité ou tout simplement le manque d'intérêt porté aux travaux de recherche ;
- Certains sujets n'ont pas bien rempli, voir n'ont pas remis la partie autoadministrée du questionnaire portant sur l'évolution des sensations subjectives de l'appétit durant les 4 heures qui suivent le repas. Dans ce cas, les données recueillies auprès de ces sujets n'ont pas été prises en considération lors du traitement des données.

2. IMPLICATION DU TGR5 DANS LES PRÉFÉRENCES ALIMENTAIRES ET L'OBÉSITÉ

Nous présentons dans ce qui suit le matériel utilisé et les méthodes réalisées pour d'étudier l'implication du TGR5, récepteur spécifiques aux des acides biliaries, dans les préférences alimentaires et dans l'obésité chez la souris.

2.1. Animaux et conditions d'hébergement

Au total, 24 souris (C57Bl/6) mâles ont été utilisées, dont douze (12) souris sauvages (Wild Type ; WT) et douze (12) souris transgéniques (TGR5 knock out ; TGR5^{-/-}), provenant de la société *Charles River Laboratories* (France). Leur âge varie de 12 à 14 semaines (79 à 93 jours). Les animaux ont été hébergés individuellement dans des cages transparentes en plastique (28 × 17,5 x 13 cm) avec des couvercles en fil d'acier inoxydable, suspendus sur un portoir, et identifiés avec le type et le numéro de l'animal. L'ensemble des souris a été hébergé dans une seule pièce, selon les conditions expérimentales d'animalerie du laboratoire Lipides, Nutrition, Cancers "INSERM¹, UMR² 1231", avec un environnement contrôlé, à savoir, une température ambiante de 23 à 24 °C ; un taux d'humidité constant (32 et 33 %) et des cycles lumière-obscurité de 12 heures, réalisés automatiquement entre 7 heures à 19 heures.

2.2. Protocole conceptuel de l'étude

Cette étude a été réalisée suivant les étapes décrites dans la figure ci-dessous (Figure 16). Les souris (WT et TGR5^{-/-}) ont été d'abord acclimatées pendant une semaine, où elles ont eu un accès libre (*ad libitum*) à l'eau et à un régime standard de laboratoire ou *Normal Diet (ND)*, il s'agit de la farine A03/U8200G10R fournie par SAFE (*Scientific Animal Food & Engineering, France*), présentée sous forme de pellets de 10,45 mm de diamètre sur 18,21 mm de longueur, c'est un aliment complet d'élevage pour souris, rat et hamsters.

Par la suite, chaque lot de souris (WT ou TGR5^{-/-}) a été réparti aléatoirement en deux (02) groupes de même effectif. Un groupe (n = 6) est nourri avec un régime standard (*ND*) et un autre groupe (n = 6) a été nourri avec un régime obésogène, riche en lipides ; ou régime *High Fat Diet (HFD)*. Le poids corporel (en g) de chaque souris a été mesuré chaque semaine. L'apport alimentaire (en grammes) a été calculé quotidiennement par

¹ Institut national de la santé et de la recherche médicale, France.

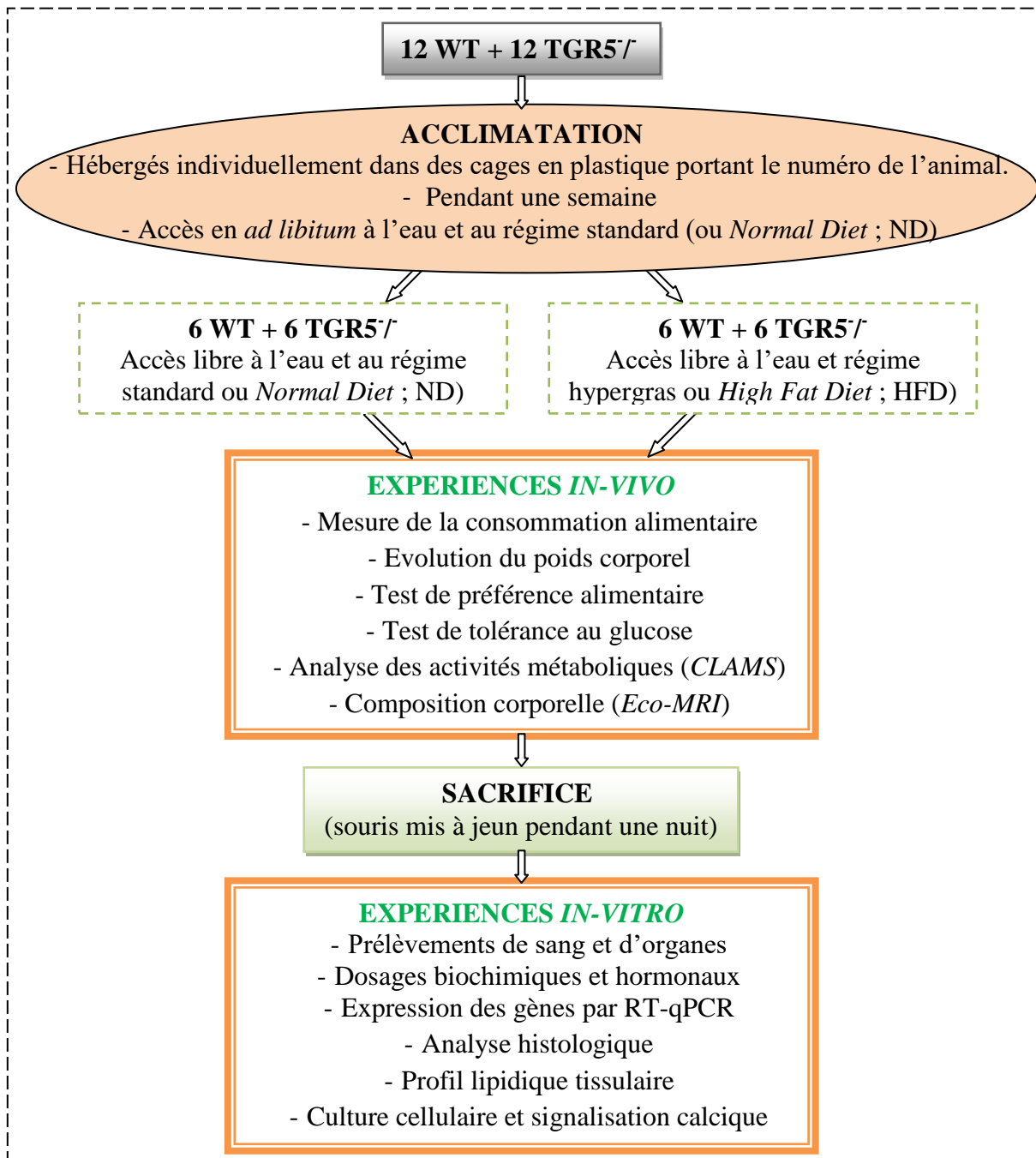
² Unité mixte de recherche

soustraction du poids de l'aliment restant dans la trémie d'alimentation du poids de l'alimentation servie. Cette consommation alimentaire est ensuite convertie en apport énergétique.

Après 20 semaines de régimes, plusieurs expériences *in vivo* ont été effectuées sur les souris, à savoir : les tests de préférences alimentaires, le test de tolérance au glucose, l'analyse de l'activité métabolique (CLAMS) et l'analyse de la composition corporelle (Eco-MRI).

À la fin des expériences *in vivo*, les souris ont été mis à jeun pendant une nuit et sacrifiés par dislocation cervicale, sous anesthésie avec de l'isoflurane (2 %). Le sang total a été prélevé par ponction cardiaque, dans des tubes héparinés, contenant l'inhibiteur dipeptidyl peptidase 4 (DPPi-4 ; EMD Millipore, Cat No. DPP4, USA) à 0,1 % (m/v). Le sang est centrifugé à 5000 g pendant 10 min à 4 °C. Les échantillons de plasma obtenus ont été aliquotés, surgelés dans de l'azote liquide et stockés à - 80 °C pour des dosages biochimiques et hormonaux ultérieurs. Le foie, l'intestin et le tissu adipeux blanc ont été retirés et pesés, puis lavés avec une solution saline froide stérile (p/v ; 0,9 %), et immédiatement congelés dans de l'azote liquide et stockés dans des tubes identifiés à -80 °C jusqu'à leur utilisation ultérieure dans des expériences réalisées en *in vitro*. La langue de chaque souris est également prélevée pour isoler les cellules des papilles gustatives calciformes. Ces dernières ont servi pour effectuer des tests hormonaux et la signalisation calcique.

Toutes les procédures ont été menées conformément aux directives françaises pour l'utilisation et les soins des animaux de laboratoire (codes d'agrément B1010 et C1011) et les protocoles expérimentaux ont été approuvés par le comité d'éthique animale de l'Université de Bourgogne Franche-Comté, France.

Figure 16. Diagramme conceptuel des expériences *in vivo* et *in vitro*

2.3. Préparation du régime hyperlipidique

Le régime hyperlipidique (*High Fat Diet* : HFD) contient 60 % d'énergie sous forme de lipides, il est préparé à partir d'un mélange constitué par la farine A03-SAFE du régime standard (ND, 13,5 % de lipides), l'huile de palme et du cholestérol avec les proportions 69,49 %, 30,48 % et 0,03 % respectivement, tel qu'il est décrit par [Djeziri et al. \(2018\)](#). Sa composition nutritionnelle a été estimée à partir de la composition nutritionnelle des matières premières utilisées.

Les lipides de chaque régime (ND et HFD) ont été extraits selon la méthode de Folch (Folch *et al.*, 1957), saponifiés et méthylés selon la méthode décrite par Ackman (Ackman, 1998), et le profil en acides gras est ensuite analysé par chromatographie en phase gazeuse.

2.4. Test de préférence alimentaire

Des expériences sur la préférence alimentaire spontanée pour des solutions enrichies en sucre ou en lipide ont été faites avec un test de préférence de deux biberons (Figure 17), il s'agit d'un test de double choix - long terme (12 h). Dans un premiers temps, les souris WT et TGR5^{-/-} ont été accoutumées, dans leurs cages individuelles, à l'eau potable dans deux biberons pour une période de 24 h. Puis, dans un second temps, deux solutions, l'une composée d'eau et l'autre d'une solution de saccharose 4 % sont présentées durant une autre période de 12 h, dont l'objectif est que les souris apprennent à faire un choix entre deux solutions. La solution sucrée a été utilisée comme contrôle positif dans le conditionnement des animaux, car elle est très hédoniques et préférée par les souris WT (Takeda *et al.*, 2000).

Ensuite, les souris doivent faire un choix de consommation entre une solution témoin ou solution contrôle et une solution expérimentale ou solution test (sucrée ou grasse), pendant une durée d'expérience de 12 heures. Les souris sont privées d'eau pendant six heures avant chaque test.

Pour le goût sucré, la solution contrôle consiste en une eau potable et la solution test consiste en une solution de saccharose à 4 % (m/m). Pour le gras, la solution contrôle consiste en une émulsion d'eau avec 0,3 % de gomme de xanthane (m/m), alors que la solution test consiste en une solution d'acide linoléique à 0,2 % (v/m) ou d'huile de colza à 0,2 % (v/m), émulsionnée dans 0,3 % de la gomme de xanthane (m/m). La gomme de xanthane a été ajoutée pour stabiliser les mélanges et minimiser les différences de texture entre les deux solutions (contrôle et test).

La consommation (en g) de chaque solution par chaque souris a été déterminée en pesant les biberons avant et après 12 heures d'exposition, et la préférence pour la solution expérimentale est déterminée en calculant le ratio entre la consommation en solution expérimentale et la consommation totale.

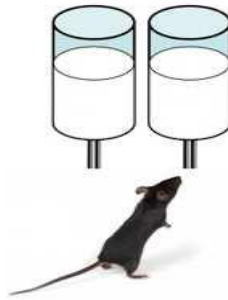


Figure 17. Représentation du test à double choix

Mis à part l'huile de colza de qualité alimentaire, les stimuli gustatifs utilisés ont été fabriqués à partir de réactifs de grade chimique : saccharose, acide linoléique (LA) et la gomme de xanthane (XG) (Sigma Aldrich, France). Toutes les solutions tests sont préparées le jour du test en utilisant de l'eau potable. Tous les stimuli gustatifs ont été présentés à température ambiante. Afin d'éviter l'effet de préférence positionnelle des solutions, les positions gauche et droite des solutions contrôle et test dans les cages, ont été alternées d'un test à un autre. Durant les différents tests, les souris avaient un accès en *ad libitum* à leur nourriture servie (ND ou HFD).

2.5. Dosage des paramètres biochimiques sanguins

2.5.1. Dosage du cholestérol plasmatique

La concentration de cholestérol total a été déterminée par une méthode enzymatique colorimétrique (Cat. No. 113009910026, DiaSys, Allemagne). Il s'agit d'une hydrolyse enzymatique des esters de cholestérol (Figure 18), suivie par l'oxydation du cholestérol (Artiss & Zak, 2000; Deeg & Ziegenhorn, 1983). Les esters de cholestérol sont hydrolysés par le cholestérol ester hydrolase en cholestérol libre et en acides gras. L'indicateur colorimétrique est la quinone imine résultant de l'action de la peroxydase sur la 4-aminoantipyrine, en présence de phénol et de peroxyde d'hydrogène (réaction de Trinder) (Artiss & Zak, 2000).

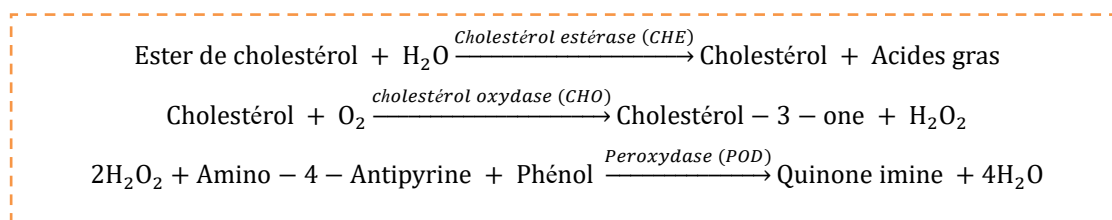


Figure 18. Principe de détermination colorimétrique du cholestérol plasmatique

La concentration quinone imine colorée mesurée à 500 nm (densité optique ; DO) après une incubation à 37 °C pendant 5 min est directement proportionnelle à la quantité de cholestérol obtenu dans le plasma. La quantité de cholestérol, exprimée en mg/dL, est calculée par la formule ci-dessous.

$$\text{Cholestérol (mg/dL)} = \frac{\text{DO échantillon}}{\text{DO standard}} \times \text{Concentration standard (mg/dL)}$$

Le facteur de conversion est : Cholestérol (mg/dL) * 0,02586 = Cholestérol (mmol/L).

2.5.2. Dosage des triglycérides plasmatiques

Les TG plasmatiques ont été déterminés par un test enzymatique colorimétrique (Figure 19) en utilisant de la glycérol-3-phosphate-oxydase (Cat. No. 157109910012, DiaSys, Allemagne), après les avoir hydrolysés par la lipoprotéine lipase. La réaction utilise comme indicateur la quinone imine, issue de l'action catalytique de la peroxydase sur un mélange de peroxyde d'hydrogène, de 4-aminoantipyrine et de 4-chlorophénol.

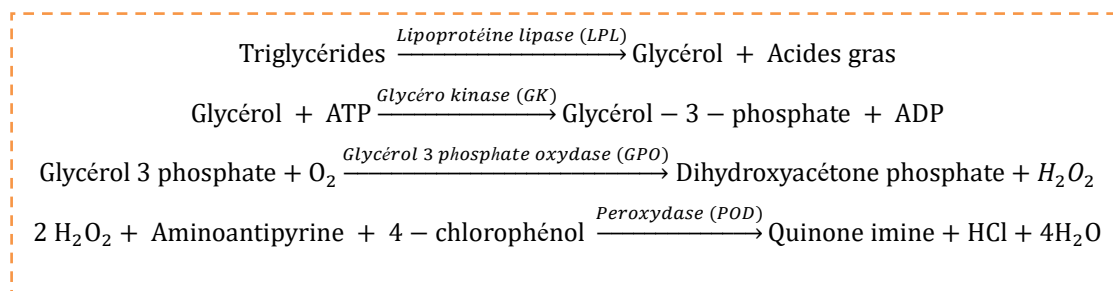


Figure 19. Principe de détermination colorimétrique des TG plasmatiques

La concentration quinone imine colorée mesurée à 500 nm (densité optique ; DO) après une incubation à 37 °C pendant 10 min est directement proportionnelle à la quantité de TG plasmatiques. La quantité de TG, exprimée en mg/dL, est calculée par la formule ci-dessous. Le facteur de conversion est : TG (mg/dL) * 0,01126 = TG (mmol/L).

$$\text{TG (mg/dL)} = \frac{\text{DO échantillon}}{\text{DO standard}} \times \text{Concentration standard (mg/dL)}$$

2.5.3. Dosage de la glycémie, de l'insulinémie et calcul de l'indice HOMA-IR

La glycémie a été mesurée immédiatement après les prélèvements sanguins, en utilisant le glucomètre OneTouch ULTRA (LifeScan, Johnson and Johnson, USA).

Les concentrations d'insuline plasmatique ont été déterminées par la technique ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbant Assay*), selon les directives du fabricant du kit

commercial spécifique à l'insuline de souris (Cat.# EZRMI-13K, EMD Millipore, USA). Brièvement, il s'agit d'un dosage immunologique enzymatique à double site, qui se repose sur une technique de type "sandwich direct", basée séquentiellement (Figure 20), sur : 1) capture de molécules d'insuline de l'échantillon dans les puits d'une plaque de microtitration recouverte par une quantité pré-titrée d'un anticorps monoclonal anti-insuline de souris et la liaison d'anticorps polyclonaux biotinylés à l'insuline capturée ; 2) éliminer les matériaux non liés des échantillons ; 3) liaison de la peroxydase aux anticorps biotinylés immobilisés ; 4) éliminer les conjugués enzymatiques libres, et 5) quantification des conjugués d'enzyme d'anticorps immobilisés en surveillant les activités de la peroxydase en présence du substrat 3,3',5,5'-tétraméthylbenzidine.

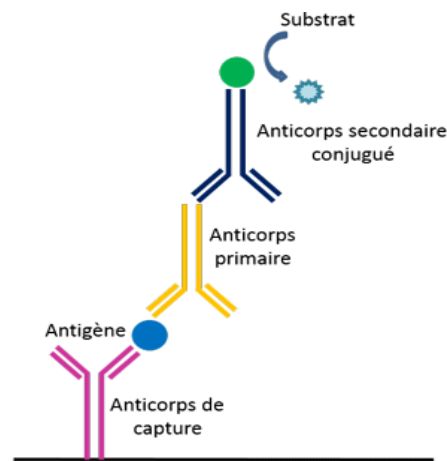


Figure 20. Principe de la technique ELISA Sandwich.

L'activité enzymatique est mesurée par spectrophotomètre pour microplaques Multiscan™ (Thermo Scientific™), par l'absorbance accrue à 450 nm, corrigée de l'absorbance à 590 nm, après acidification des produits formés (pour arrêter la réaction). Étant donné que l'augmentation de l'absorbance est directement proportionnelle à la quantité d'insuline capturée dans l'échantillon inconnu, cette dernière est dérivée par interpolation à partir d'une courbe de référence générée dans le même test avec des étalons de référence de concentrations connues d'insuline de rat.

Les plaques ont été lues à l'aide de Bio-Tek Instrument Inc, lecteur MicroPlate modèle Elx-800, USA. Les résultats de l'insulinémie sont exprimés en ng/mL. L'insulinorésistance est quantifiée par l'évaluation du modèle d'homéostasie de la résistance à l'insuline (ou *Homeostasis model assessment-insulin resistance* ; HOMA-IR),

en le calculant, en condition de jeûne (Weng *et al.*, 2008), selon la formule ci-dessous, sachant que 1 ng/ml d'insuline plasmatique correspond à une concentration de 25 µ UI/ml.

$$\text{HOMA} - \text{IR} = \frac{\text{Insuline } (\mu\text{UI/mL}) \times \text{glucose (mg/dL)}}{405}$$

2.6. Test de tolérance au glucose intra-péritonéal

Le test de tolérance au glucose mesure la clairance d'une charge de glucose injectée dans l'organisme par voie intra-péritonéale (*Intraperitoneal glucose tolerance test ; IPGTT*). Il est utilisé pour détecter les perturbations du métabolisme du glucose qui peuvent être liées à des conditions pathologiques telles que le diabète ou le syndrome métabolique. Les souris ont été mises à jeun pendant environ 16 heures, tout en ayant un accès libre à l'eau. Après avoir mesuré la glycémie basale dans le sang de la queue ($\approx 3 \mu\text{L}$), en utilisant le glucomètre OneTouch ULTRA (LifeScan, Johnson and Johnson, USA), les souris ont été injectées par voie intra-péritonéale avec 2 g de glucose/kg de poids corporel. Le taux de glucose sanguin est ensuite remesuré à l'aide du glucomètre, toujours dans le sang de la queue à 15, 30, 60, 90 et 120 minutes après l'injection.

2.7. Analyse de la composition corporelle

La composition corporelle des souris a été analysée par résonance magnétique quantitative à l'aide de l'EchoMRI 500™ (EchoMRI, Houston, Texas). Après 20 semaines d'alimentation sous régimes ND (*Normal Diet*) ou HFD (*High Fat Diet*), les souris ont été adaptées à l'environnement de l'analyseur EchoMRI au moins 12 h avant la mesure. Les scans ont été effectués en plaçant les animaux dans un cylindre, en plastique transparent, à paroi mince (3 mm d'épaisseur et 6,8 cm de diamètre intérieur), avec un insert en plastique cylindrique ajouté pour limiter le mouvement des animaux. Dans le tube, les animaux ont été brièvement soumis à un champ électromagnétique de faible intensité (0,05 Tesla) pour mesurer la masse grasse, la masse maigre, l'eau libre et l'eau corporelle totale (Tinsley *et al.*, 2004 ; Thierry *et al.*, 2014). En bref, ce système génère un signal qui modifie les modèles de spin des atomes d'hydrogène chez le sujet et utilise un algorithme pour évaluer les courbes de relaxation T1 et T2 résultantes spécifiques à chacune des quatre composantes mesurées : masse grasse (*Fat mass ; FM*), masse maigre (*Lean mass ; LM*), eau corporelle totale et eau libre. Ensuite, la masse métabolique active (MMA) a été calculée selon la formule décrite par Even et Nadkarni (2012) : $\text{MMA} = \text{LM} + 0,2 \text{ FM}$. Des analyses de résonance magnétique quantitative ont été prises en sextuplé (n = 6).

2.8. Analyse de l'activité physique et du profil métabolique

Chaque souris WT ou TGR5^{-/-} a été placée dans une chambre métabolique nommée le *Comprehensive Lab Animal Monitoring System* (CLAMS, Columbia Instruments, Columbus, OH). Ces chambres sont des cages de plexiglas, prismatiques rectangulaires connectées à un ordinateur utilisant le programme de captage Oxymax/CLAMS et d'analyse CLAX. Les souris étaient nourries *ad libitum* par le régime ND ou HFD et un distributeur d'eau était connecté à chacune des cages. Avant les expériences, les souris ont été acclimatées dans des chambres de surveillance pendant au moins deux jours pour minimiser les changements dans les environnements d'hébergement. Par la suite, l'activité physique (ou l'activité ambulatoire en trois dimensions) et le profil métabolique de chaque souris ont été mesurés par coupures de faisceau infrarouge et calorimétrie indirecte, respectivement. Ces mesures ont été faites simultanément, toutes les 48 minutes sur une période de deux jours. Cependant, seules celles des dernières 24 heures ont été prises dans nos calculs pour éviter toutes les influences provoquées par la manipulation des animaux au début de l'étude. Le taux de consommation d'oxygène (VO₂) et la production de dioxyde de carbone (VCO₂) ont été mesurés (exprimés en ml/kg/h). Le rapport d'échange respiratoire (ou quotient respiratoire) (RER = QR = VCO₂ / VO₂) a été calculé par le logiciel Oxymax (v4.70) pour estimer l'oxydation relative aux glucides (RER = 1.0) et aux lipides (RER approchant 0,7), sans tenir compte celle des protéines ; les taux de dépense énergétique (ou *energy expenditure*, EE) ont été calculés (en kcal) selon la formule rapportée par Lusk (1976) : $EE = VO_2 \times (3,815 + (1,232 \times RER))$, et normalisés ensuite par rapport à la masse métabolique active (Kcal/H/25 g MMA) (Matthys, 2016).

2.9. Analyse histologique du tissu hépatique

Après 20 semaines, les souris WT et TGR5^{-/-} sont sacrifiées. Les tissus hépatiques prélevés des souris ont fait l'objet d'analyse histologique telle que décrite par Poisson-Moreau de Lizorieux (2013) :

a. Préparation des échantillons : les tissus hépatiques prélevés sont fixés dans du formaldéhyde à 10 % (v/v), ensuite mis en cassettes de taille inférieure à 1 cm³. Ces dernières sont disposées dans la cuve d'un automate de déshydratation (Tissue-Tek VIP, Sakura, Villeneuve d'Ascq, France) qui réalise les étapes de déshydratation et d'imprégnation en paraffine. La déshydratation consiste à faire passer les tissus dans des bains d'alcool de degré croissant (70°, 80°, 90°, 95°, 99°, puis 100°), afin de remplacer

l'eau présente dans les cellules par de l'alcool 100 %, lequel sera ensuite substitué par du toluène qui lui-même sera remplacé par de la paraffine.

b. Inclusion en paraffine des tissus et coupe histologique : après l'étape de déshydratation, les tissus sont inclus dans des blocs de paraffine. Des coupes de 5 à 6 µm d'épaisseur sont ensuite réalisées grâce à un microtome (AccuCut SRM, Sakura). Puis les coupes sont dépliées dans un bain d'eau à 37 °C et déposées sur des lames en verre.

c. Déparaffinage et coloration l'HES et à l'ORO : à l'aide d'un automate (DRS 601, Sakura), les coupes ont subies un déparaffinage suivi par deux types de colorations distinctes, l'une à Hématoxyline Eosine Safran (HES) et l'autre à l'huile Red-O (ORO). L'HES permet de marquer en violet les noyaux des cellules, le cytoplasme en rose et le collagène en orange. L'ORO permet de visualiser les lipides.

d. Lecture histologique des lames : les lames ont été observées au microscope optique Zeiss Axioskop 2 Plus (Carl Zeiss Microimaging, Thornwood, NY, USA) et les images ont été collectées par utilisation d'une caméra digitale Zeiss AxioCam MRm fonctionnant et un logiciel d'acquisition AxioVision 4.7.2 (Carl Zeiss MicroImaging Thornwood, NY, USA).

2.10. Dosage du cholestérol et des triglycérides hépatiques

Le cholestérol total et les triglycérides (TG) hépatiques sont déterminés selon la méthode décrite par [Turcotte et al. \(2017\)](#). Les lipides hépatiques sont extraits par homogénéisation des coupes hépatiques (25 à 50 mg) dans 900 µl d'un mélange chloroforme : méthanol (2 : 1, v : v). L'homogénat a été combiné avec 300 µl de méthanol, vortexé et centrifugé pendant 15 min à 3000 g. Un volume de 825 µl de surnageant a été transféré dans un nouveau tube en verre contenant 400 µl de chloroforme et 275 µl de NaCl à 0,73 %. Le mélange résultant a été vortexé pendant 30 sec et centrifugé à nouveau à 5000 g pendant 3 min. La phase supérieure a été jetée et la phase inférieure a été lavée par l'ajout de 800 µl du mélange 3/48/47 de chloroforme : méthanol : NaCl (0,58 %) suivi par une centrifugation à 5000 g pendant 3 min. Après trois lavages, la phase inférieure a été évaporée et remise en suspension dans 1 ml d'isopropanol frais. Les concentrations totales de cholestérol et des triglycérides ont été déterminées par des méthodes colorimétriques enzymatiques, selon les instructions du fabricant des kits de test standard utilisés (DiaSys, Germany), telles qu'elles sont décrites précédemment (§ 2.5.1 et § 2.5.2).

2.11. Détermination du profil en acides gras du tissu hépatique

2.11.1. Extraction des lipides totaux

Les lipides du tissu hépatiques ont été extraits selon la méthode de [Folch *et al.* \(1957\)](#). Environ 30 g de chaque tissu hépatique ont été broyés 3 fois \times 30 secondes à l'aide d'un vibro-broyeur (mini-breadbeaterTM), dans un microtube contenant 500 μ L de méthanol, 500 μ L de KCl 0,37 M et des billes en acier inoxydable (Figure 21). Afin de rendre l'échantillon plus cassants et de le maintenir en anoxie à une température très basse, celui-ci est placé tout au début dans une cuve remplie d'azote liquide et remis dans la glace après chaque broyage. Le contenu broyé est transversé dans un tube sovirel de 15 ml, et le microtube est rincé avec 250 μ L KCl 0,37 M et 250 μ L méthanol et transvasé encore dans le tube sovirel avec la première fraction. On ajoute ensuite à la fraction totale 50 μ L du standard interne (acide margarique C17:0 dilué dans le chloroforme CHCl_3 à 1 mg/ml) et 1000 μ L de chloroforme. Les tubes sont bouchés sous azote, puis agités fortement et laissés à 4 °C pendant une nuit. Ajouter de nouveau 3000 μ L de chloroforme et 500 μ L de KCl 0,37 M, et agiter fortement à la main, puis centrifuger le contenu du tube à 1800 g pendant 10 min à 16 °C. La phase inférieure a été prélevée par un double pipetage et mise dans un tube propre. À ce stade, la fraction collectée est bouchée sous azote, peut attendre quelques jours à 4 °C avant d'être saponifié/méthylée.

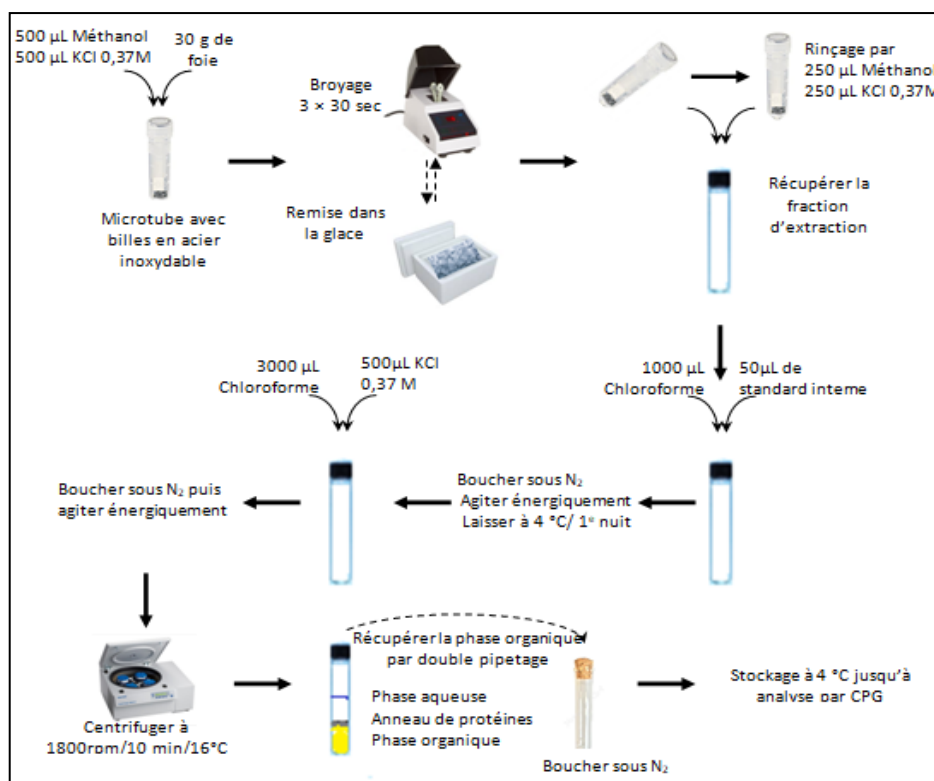


Figure 21. Extraction des lipides hépatiques totaux

2.11.2. Saponification et méthylation

La fraction organique issue de l'extraction contenant les lipides totaux a été séchée sous un flux d'azote dans des tubes en Téflon, chauffé légèrement vers 40 °C (Figure 22). Brièvement, 1 ml de NaOH méthanolique 0,5 M est ajouté à la fraction et le mélange a été chauffé à 80 °C pendant 20 min. Après refroidissement à 4 °C, l'extrait lipidique saponifié est ensuite méthylé par la méthode d'Ackman à 80 °C pendant 20 min, avec 2 ml de boron trifluoride-méthanol (BF₃ méthanolique ; sigma B1252) (Ackman, 1998).

Après refroidissement sous un flux d'eau de robinet, 2 ml de NaCl (35 %) et 3 ml d'hexane sont ajoutés aux tubes, puis agiter vigoureuse à la main et centrifuger à 1800 g et 16 °C pendant 10 min. La phase supérieure contenant les esters méthyliques d'acides gras (AG) a été transférée dans un nouveau tube, et analysée par chromatographie en phase gazeuse (CPG).

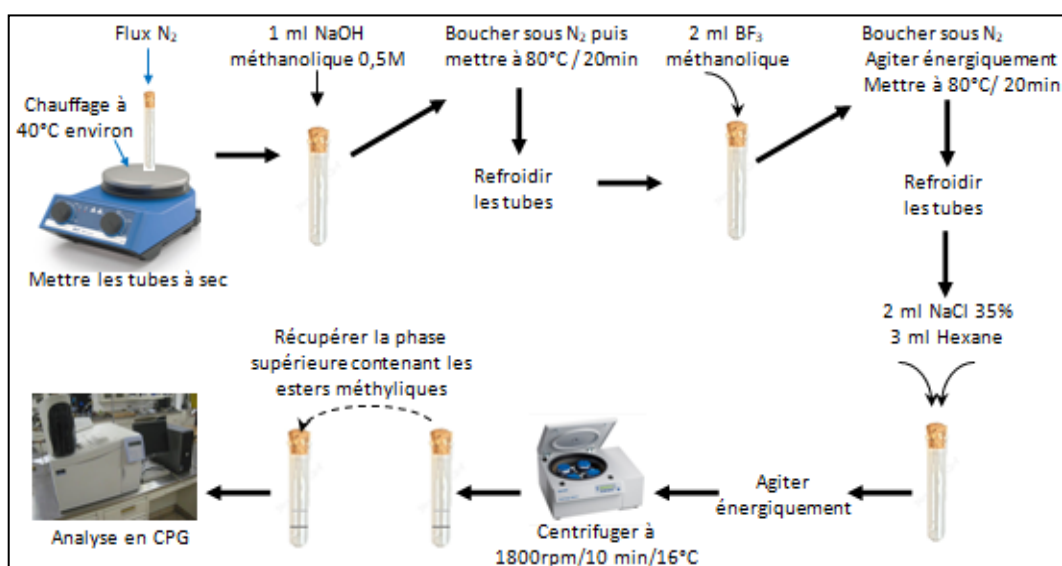


Figure 22. Saponification et méthylation des lipides

2.11.3. Analyse des acides gras par chromatographie en phase gazeuse

L'analyse des esters méthyliques est réalisée sur un chromatographe Perkin Elmer Clarus 500 (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Shelton, U.S.A) équipé d'un détecteur à ionisation de flamme (FID) et d'une colonne capillaire (30 m de longueur, 0,32 mm de diamètre, épaisseur du film de 0,25 µm) de marque Agilent (Agilent Technologies, Pays-Bas), garnie de polyéthylène glycol dopé à l'acide téréphtalique (périchrom) (Figure 23).

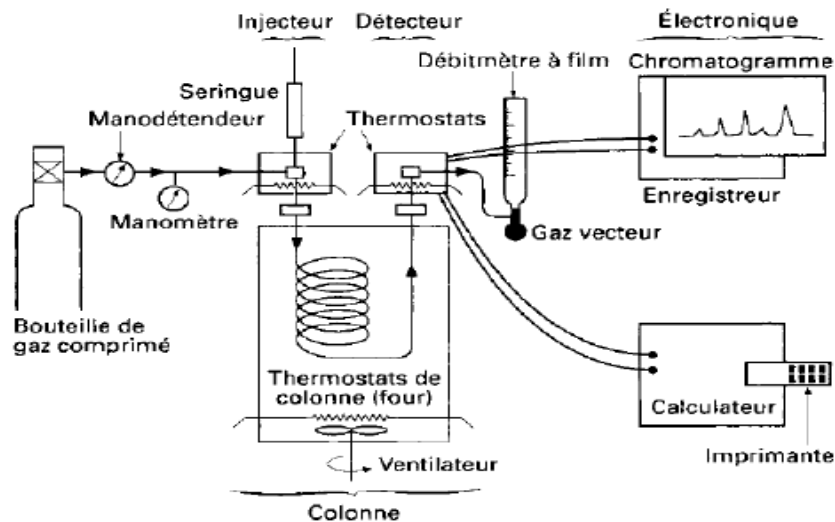


Figure 23. Principes de la chromatographie en phase gazeuse (Tranchant, 1996)

Les températures de l'injecteur et du détecteur sont fixées à 260 °C. Le programme utilisé pour l'analyse est le suivant : la colonne est maintenue au départ à 85 °C durant 1 min, la colonne est portée à 150 °C à raison de 30°C/min, puis elle subit une seconde phase de réchauffement jusqu'à 215°C (3°C/min) pendant 10 min. Le refroidissement s'effectue à raison de 39,9°C / min. L'hélium a été utilisé comme gaz vecteur (pression d'entrée, 210 kPa) avec un débit de 3 ml/min (Figure 24).

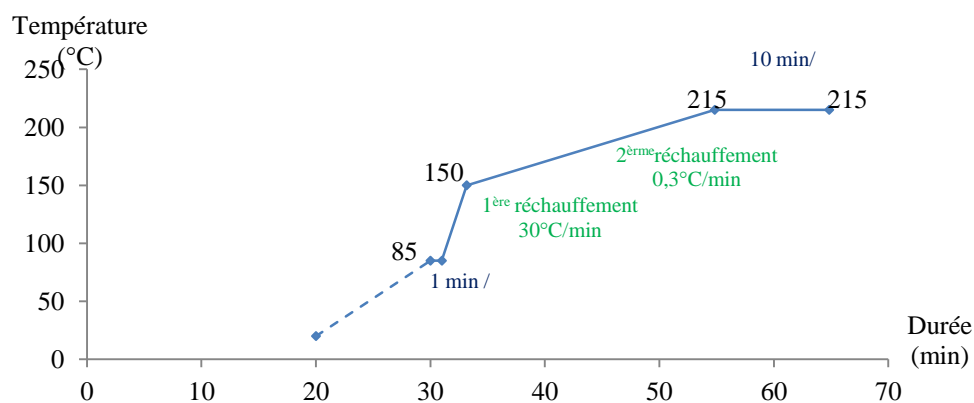


Figure 24. Programme de température utilisé en CPG

Une analyse quantitative des pics d'acides gras a été réalisée en référence au temps de rétention des standards externes authentiques Nu-Chek-Prep #68A (Fatty Acid Methyl Esters ; FAME, Nu-Chek-Prep, Elysian, MN) en utilisant le logiciel TotalChrom 6.3 (PerkinElmer, USA). Les concentrations d'acides gras sont exprimées en pourcent d'acides gras totaux.

2.11.4. Calcul de l'indice d'activité de l'enzyme stéaroyl-CoA désaturase 1

La stéaroyl-CoA désaturase 1 (SCD1) est une enzyme du réticulum endoplasmique qui catalyse la désaturation du palmitate (C16:0) en palmitoléate (C16:1) et stéarate (C18:0) en oléate (C18:1). Comme il n'a pas été possible de mesurer directement son activité, nous avons déduit son activité en calculant le rapport quantitatif entre le produit et le précurseur (Levy *et al.*, 2010). Par conséquent, deux indices ont été calculés, à savoir l'indice SCD1-1 (SCD1i1) par le rapport C16:1/C16:0 et l'indice SCD1-2 (SCD1i2) par le rapport C18:1/C18:0.

2.12. Détermination de l'expression des ARNm

2.12.1. Extraction des ARN totaux avec TRIZOL Reagent

Les ARN totaux de souris WT et TGR5^{-/-} ont été extraits par la méthode de TRIZOL (Invitrogen Life Technologies, France) comme décrite par Aboura (2018) comme suit :

- Environ 50 g de chaque tissu prélevé (foie, tissu adipeux et intestin) ont été broyés sous l'azote liquide à l'aide d'un mortier et son pilon. Le broyat est ensuite conservé au froid (dans la glace) dans un tube eppendorf stérile.
- Le tissu broyé est suspendu dans 500 µL de TRIZOL, pour subir une lyse et une homogénéisation, en passant plusieurs fois la solution dans laquelle baignent les cellules dans une seringue 18 G (2 ml) puis une seringue 21 G (2 ml). Les échantillons sont par la suite incubés pendant 10 min à une température ambiante. Les cellules ont subi ensuite un traitement par la DNase (RNase-free, Qiagen).
- Pour permettre une séparation des ARN totaux, 200 µl de chloroforme ont été ajoutés aux échantillons. Par la suite, ces échantillons ont été vortexés pendant 15 secondes puis incubés 2 à 3 min à température ambiante pour subir au final une centrifugation à 12000 g pendant 15 min à 4 °C. La phase supérieure aqueuse transparente contenant les ARN de chaque échantillon est ensuite récupérée dans un tube eppendorf stérile (1,5 ml).
- La précipitation des ARN totaux est assurée par l'ajout de 250 µL d'isopropanol aux échantillons, puis laissés à - 80 °C pendant une nuit, afin d'augmenter le rendement de précipitation des ARN. Au lendemain, les tubes sont agités à la main et incubés 10 min à une température ambiante, puis centrifugés à 14000 g pendant 30 min à 4 °C. Le surnageant est éliminé à l'aide d'une micropipette (200 µL).

- Afin d'éliminer les traces de l'isopropanol, le culot d'ARN totaux (couleur blanchâtre) a subit trois lavage successifs en ajoutant à chaque fois 1 ml d'éthanol froid à 70 %, puis centrifugé à 8000 g pendant 5 min à 4 °C. Le surnageant est éliminé en vidant simplement les tubes eppendorf. Ces tubes sont ensuite séchés sur un papier absorbant puis à l'air ambiant pendant 20 à 25 min au maximum pour éviter la dégradation éventuelle des ARN.
- Les ARN totaux sont resuspendus dans 20 µL à 100 µL d'H₂O Milli Q stérile (DEPC stérile) selon l'importance du culot d'ARN. Les tubes sont agités à la main pendant 10 secondes puis vortexer pendant 5 secondes, on peut centrifuger très légèrement les tubes pour faire descendre tout le liquide avec les ARN au fond du tube. Ces échantillons peuvent être ainsi maintenus dans la glace pour 30 min au maximum pour subir une quantification, sinon, il faut les conserver à – 80 °C.

2.12.2. Dosage des ARNm par spectrophotométrie UV

L'absorbance (A) ou densité optique (DO) d'un volume constitué par 4 µL de chaque échantillon d'ARN et 996 µL d'eau stérile est mesurée par spectrophotométrie UV (Jenway®, France) à 260 nm ainsi qu'à 280 nm pour contrôler la pureté de la préparation, à savoir la présence de protéines résiduelles dans la solution d'ARN. Les échantillons ayant une pureté (A₂₆₀/A₂₈₀) entre 1,80 et 2,00 ont été conservés pour le reste de l'expérience. La quantité d'ARN (en ng/µL) est calculée selon la loi de Beer-Lambert : $C_m = A * E / L$, avec :

- C_m : concentration massique d'acide nucléique en ng/µl ;
- A : absorbance à 260 nm ;
- E : coefficient d'extinction massique ou d'absorption moléculaire, il est égal à 40 ng.cm/µl pour le cas d'ARN ;
- L : trajet optique en cm.

En cas de dilution de la solution ARN extrait, il faut tenir compte de la dilution (d : facteur de dilution), cette formule devient : $C_m = [A * E * (1/d)] / L$.

2.12.3. Obtention des ADNc par réaction de transcription inverse

L'ARNm a été retranscrit en ADN complémentaire (ADNc) en utilisant des oligo (dT) et de la transcriptase inverse du kit iScript™ cDNA (Bio-Rad, USA). Une quantité de 1 µg d'ARNm a été retranscrit dans un volume réactionnel de 20 µL contenant 4 µL du 5x iScript reaction mix, 1 µL de iScript reverse transcriptase et des volumes variables de l'échantillon d'ARNm et d'eau exempte d'ARNase. Le mélange réactionnel complet est

incubé dans un thermocycleur (Applied Biosystems) programmé selon le protocole suivant : amorçage à 25 °C pendant 5 min ; transcription inverse à 46 °C pendant 20 min et inactivation de la transcription inverse à 95 °C pendant 1 min puis refroidissement jusqu'à 4 °C. Les ADNc synthétisés ont été stockés à -20 °C.

2.12.4. Réactions en chaîne par polymérase

Les réactions en chaîne par polymérase (PCR quantitative) ou qPCR en temps réel ont été effectuées en triplicate sur un appareil StepOnePlus™ *Real-Time Detection System* (Applied Biosystems), en utilisant le SYBR Green PCR Master Mix (Life Technologies, Saint-Aubin, France) contenant l'enzyme de réplication (Taq polymérase). Chaque puits de la plaque PCR contient le mélange réactionnel suivant : 10µl de SYBER Green PCR Master Mix, 0,5µl d'amorces sens, 0,5µl d'amorces anti-sens du gène d'intérêt, 9µl d'ADNc à 1,1 ng/µl (ce qui correspond à 10 ng d'ADNc dans un volume réactionnel de 20 µL). Pour chaque gène, une courbe standard a été établie à partir de cinq dilutions d'ADNc (50 ng à 0,05 ng par puits) et utilisée pour déterminer l'efficacité de la PCR.

En plus de l'expression de la β -actine utilisée gène de référence pour normaliser les résultats de la qPCR, l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme lipidique (ACC1, FAS, PPAR- α , CPT-1 β , SCD1 et SREBP1 et CD 36) ou dans le processus inflammatoire (IL-6, IL-1 β , TNF- α et IL-10), ainsi que ceux codant de les protéines des jonctions serrées (ZO-1 et Claudin-7) a été recherchée (Tableau 7).

Tableau 7. Amorces utilisées pour les réactions de polymérisation en chaîne

Gènes	Séquences	
	Sens	Anti-sens
β -actine	5'-CTGGTCGTACCACAGGCATT-3'	5'-CTCTTTGATGTCACGCACGA-3'
ACC1	5'-CGGACCTTTGAAGATTTTGTGAGG-3'	5'-GCTTTATTCTGCTGGGTGAACTCTC-3'
FAS	5'-GGCTCTATGGATTACCCAAGC-3'	5'-CCAGTGTTTCGTTCCCTCGGA-3'
PPAR- α	5'-AGAGCCCCATCTGTCCTCTC-3'	5'-ACTGGTAGTCTGCAAAACCAAAA-3'
CPT-1 β	5'-CCAGGCTACAGTGGGACATT-3'	5'-GAACTTGCCCATGTCTTGT-3'
SCD1	5'-CTACAAGCCTGGCCTCTGC-3'	5'-GGACCCCAGGGAAACCAGGA-3'
SREBP1	5'-CCACACTTCATCAAGGCAGACTC-3'	5'-GCCATCGGAAGAGTTACCG-3'
CD36	5'-GGCCAAGCTATTGCGACATG-3'	5'-CCGAACACAGCGTAGATAGAC-3'
IL-6	5'-CCGCTATGAAGTTCCTCTCTGC-3'	5'-ATCCTCTGTGAAGTCTCTCTCC-3'
IL-1 β	5'-CACAGCAGCACATCAACAAG-3'	5'-GTGCTCATGTCTCATCTG-3'
TNF- α	5'-CTCTTCTCATTCTGCTTGTGG-3'	5'-AATCGGCTGACGGTGTGG-3'
IL-10	5'-GGTTGCCAAGCCTTATCGGA-3'	5'-ACCTGCTCCACTGCCTTGCT-3'
Claudin-7	5'-CGAAGAAGGCCCGAATAGCT-3'	5'-GCAAGACCTGCCACAATGAA-3'
ZO-1	5'-GACCTTGAGCAGCCGTCATA-3'	5'-CCGTAGGCGATGGTCATAGTT-3'

Abréviations : ACC1 : acetyl-CoA carboxylase 1 ; FAS : fatty acid synthase ; PPAR α : peroxisome proliferator-activated receptor α ; CPT1 β : carnitine palmitoyltransferase 1 β ; SCD1 : stearyl CoA désaturase 1 ; SREBP : sterol regulatory element-binding proteins ; CD 36 : cluster of differentiation 36 ; IL-6 : interleukin 6 ; IL-1 β : interleukin 1 β ; TNF- α : tumor necrosis factor α ; IL-10 : interleukin 10 ; Clnd7 : claudines 7 ; ZO1 : Zonulaoccludens 1

Les réactions de polymérisation en chaîne (qPCR) en temps réel ont été effectuées avec une étape de dénaturation de 95 °C pendant 10 min, suivie de 45 cycles d'amplification d'ADN à 95 °C pendant 15 sec (dénaturation de l'ADN), et 60 °C pendant 1 min (hybridation et élongation) (Figure 25). La spécificité de l'amorce a été vérifiée en utilisant les courbes de fusion. La méthode comparative $2^{-\Delta\Delta CT}$ a été utilisée pour la quantification relative (QR) de l'expression des gènes, comme suit :

$$QR = 2^{-\Delta Ct \text{ essai}} / 2^{-\Delta Ct \text{ contrôle}} ; \text{ sachant que : } \Delta Ct_{\text{gène d'intérêt}} = Ct_{\text{gène d'intérêt}} - Ct_{\beta\text{-actine}}$$

Le calibrateur est fixé à une valeur de 1 (WT-ND : groupe contrôle). Les autres groupes d'essai (WT-HFD, TGR5^{-/-}-ND et TGR5^{-/-}-HFD) ont une valeur par rapport à ce calibrateur.

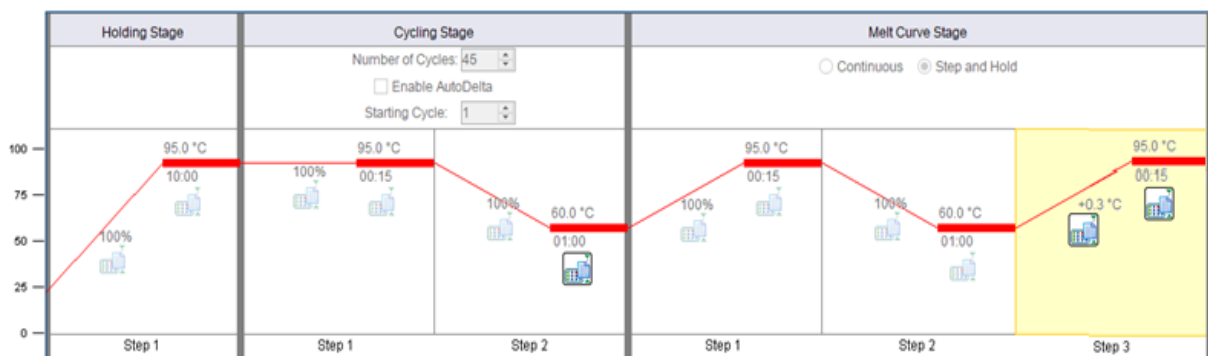


Figure 25. Cycles de la q-PCR

2.13. Isolation des cellules gustatives à partir des papilles caliciformes de souris

Des papilles caliciformes (ou *circumvallate papillae*) de souris ont été isolées selon des procédures décrites par [El-Yassimi et al. \(2008\)](#). Après sacrifice des souris, la langue est dégagée en coupant la mâchoire ainsi que les ligaments qui la retiennent. La langue est placée ensuite dans une boîte de Pétri contenant une solution de tyrode contenant 140 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 10 mM d'HEPES (*acide 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazine éthane sulfonique*), 1 mM de CaCl₂, 10 mM de glucose, 1 mM de MgCl₂, 10 mM de pyruvate de Na, à un pH de 7,4. La langue est ensuite coupée transversalement en deux parties de manière à séparer les papilles fongiformes des papilles caliciformes et foliées pour faciliter les injections. Les deux morceaux sont gardés quelques minutes dans la solution de tyrode froide (4 °C) afin de durcir légèrement les tissus. Puis, une solution enzymatique, constituée d'élastase (2 mg/ml) et de dispase (2 mg/ml) en solution dans le tyrode, est injectée directement sous l'épithélium lingual pour l'isoler (Figure 26), qui contient les bourgeons du goût de la musculature sous-jacente. Les morceaux injectés sont incubés 10

min à température ambiante dans une solution de tyrode sans calcium dans laquelle le CaCl_2 et le MgCl_2 ont été substitués par l'EGTA (*ethylene glycol-bis(β -aminoethyl ether)-N,N,N',N'-tetraacetic acid*) qui permet l'activation des enzymes. Les papilles caliciformes sont disséquées de l'épithélium non gustatif sous un microscope binoculaire, puis mis dans des tubes eppendorf contenant le milieu de culture RPMI 1640 (*Roswell Park Memorial Institute medium* ; Verviers, Belgique) et maintenus à 4°C.

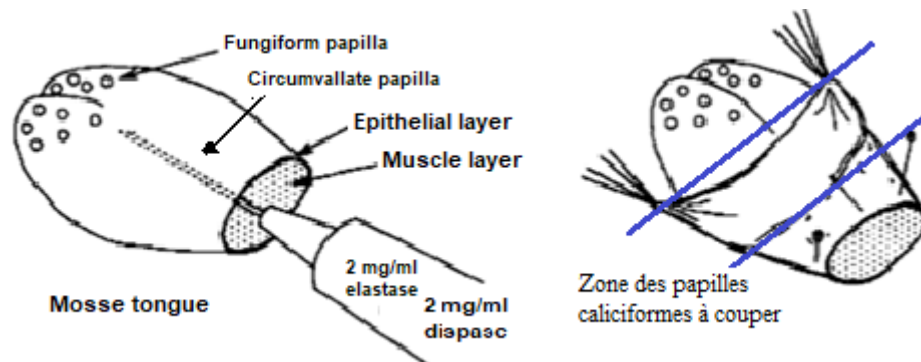


Figure 26. Isolation des papilles gustatives (Miyamoto *et al.*, 1996)

Après la collecte des papilles gustatives (caliciformes), les tissus sont incubés dans le milieu RPMI 1640 contenant 2 mM d'EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique), 1,2 mg/ml d'élastase, 0,6 mg/ml de collagénase type I et 0,6 mg/ml d'inhibiteur de la trypsine à 37 °C pendant 20 minutes. Les cellules dissociées sont ensuite centrifugées à 600 g pendant 10 minutes. Le culot de cellules est repris dans le milieu de culture RPMI 1640 afin de prélever les cellules en suspension. Ces cellules sont lavées et débarrassées de toute trace d'enzyme. Cette opération est répétée 3 fois sur les tissus non digérés par la mixture enzymatique.

Les cellules des papilles gustatives sont ainsi soumises à une culture primaire comme décrit par El-Yassimi *et al.* (2008), et ont été utilisées pour étudier l'effet du gras sur les sécrétions hormonales et la signalisation calcique.

2.14. Mesure de la signalisation calcique

Les augmentations des concentrations de calcium intracellulaire libre, $[\text{Ca}^{2+}]_i$, ont été déterminées comme décrit par Dramane *et al.* (2012). Brièvement, les cellules des papilles caliciformes fraîchement isolées, ont été cultivées dans des WillCo-Dish® (WillCo Wells, Amsterdam, Pays-Bas) à 2×10^5 cellules/essai contenant le milieu de culture RPMI-1640, supplémenté avec 10 % de sérum de veau fœtal, 2 mM de glutamine, 50 $\mu\text{g/mL}$ de pénicilline – streptomycine et 20 mM d'HEPES, et incubé pendant une nuit à 37 °C. Au

lendemain, le surnageant a été jeté et les cellules ont ensuite été incubées avec la sonde FURA-2/AM (Invitrogen, Cergy-Pontoise, France) à 1 μM pendant 30 min à 37 °C dans un tampon de charge qui contenait les éléments suivants : 110 mM NaCl, 5,5 mM KCl, 25 mM NaHCO₃, 0,8 mM MgCl₂, 0,4 mM KH₂PO₄, 0,33 mM Na₂HPO₄, 20 mM HEPES, 1,2 mM CaCl₂, et le pH est ajusté à 7,4.

Après avoir ajouté les molécules d'essai dans les puits, les changements dans les concentrations intracellulaires de Ca²⁺ libre, [Ca²⁺]_i, ont été surveillés à l'aide d'un microscope Nikon (TiU) équipé d'une caméra Luca-S EM-CCD (technologie Andor, Gometz-lechâtel, France) pour l'enregistrement en temps réel d'images numériques 16 bits et d'un objectif d'immersion dans l'huile S-fluor 40X (Nikon, Tokyo, Japon). L'acide linoléique (dissous dans l'éthanol à 0,1 %, v/v) est utilisé comme molécule test et il a été ajouté dans les cuvettes expérimentales en petits volumes sans interruption des enregistrements. Le système d'imagerie par fluorescence à double excitation (à 340 nm et à 380 nm) a été utilisé pour analyser les cellules individuellement. Les changements de [Ca²⁺]_i ont été exprimés sous forme de rapport, calculé comme la différence entre les pics ($\Delta F_{340}/F_{380}$).

2.15. Mesure des concentrations de GLP-1 et PYY

Les mesures des concentrations de GLP1 ont été réalisées à la fois sur le plasma sanguin et sur les cellules gustatives en culture.

Les cellules gustatives (2×10^6 cellules/essai) isolées de papilles caliciformes de souris WT et TGR5^{-/-} ont été incubées pendant 2 heures à 36 °C dans un milieu de culture PBS (*phosphate buffered saline*) complet oxygéné (pastille Sigma P4417-100TAB, 200 ml d'eau distillée, 1 mM de CaCl₂, pH 7.4) contenant, soit 33 μM de BSA (*bovine serum albumin*) (groupe témoin), soit 200 μM d'acide linoléique (LA) mélangé et vortexé avec 33 μM de BSA (groupe contrôle) (Martin *et al.*, 2012). Afin d'empêcher la dégradation du GLP-1, l'inhibiteur dipeptidyl peptidase 4 (EMD Millipore Cat No. DPP4) a été ajouté à 0,1 % (m/v) au milieu de culture cellulaire ainsi qu'aux échantillons de sang immédiatement après prélèvement. Le GLP-1 actif a été quantifié par ELISA (EMD Millipore, Cat. No. EGLP-35K, USA). Afin d'augmenter la sensibilité de l'ELISA, 10 pM de GLP-1 standard ont été systématiquement ajoutés dans chaque puits expérimental avant d'effectuer tout test, selon les recommandations du fabricant (EMD Millipore).

Le dosage de PYY a été effectué sur le plasma et dans le surnageant des cellules gustatives en culture de souris WT nourries sous régime ND. L'effet de l'incubation des cellules gustatives dans 50 μ M d'acide linoléique (LA) et de 50 μ M de RO5527239 (un agoniste spécifique au TGR5) pendant une heure, sur la libération du PYY a été recherché. Les concentrations de PYY ont été déterminées par ELISA selon les instructions du fabricant (Kit ELISA pour PYY, produit n° CEB067Mu, Cloud Clone Corp, USA).

Le principe de mesure de GLP-1 actif et de PYY par la technique ELISA est le même que celui expliqué pour mesure de l'insuline plasmatique (§ 2.5.3).

2.16. Dosage des lipopolysaccharides plasmatiques

Le dosage des lipopolysaccharides (LPS) plasmatiques a été effectué pour rechercher l'effet éventuel du récepteur TGR5 sur le statut inflammatoire des souris. Les LPS sont des endotoxines qui proviennent de la membrane externe des bactéries gram-négatives (Raetz et Whitfield, 2002). Les LPS sont des molécules amphiphiliques de nature lipoglycane complexes composées d'une région hydrophile polysaccharidique liée à une région hydrophobe, le lipide A. Cette fraction lipidique est à l'origine de la réponse inflammatoire des organismes hôtes en activant des récepteurs membranaires spécifiques (CD14/TLR4/MD2) présents à la surface des cellules immunitaires, les leucocytes (Beutler et Rietschel, 2003), qui se traduit par la production de cytokines proinflammatoires (Van Amersfoort et Kuiper, 2007). L'hydrolyse de ces endotoxines permet de dégager un marqueur commun à toutes les endotoxines : l'acide 3-hydroxymyristique (3HM), appelé aussi l'acide 3-hydroxytétradécanoïque. Ce dernier est l'acide gras le plus répondeur dans le lipide A des LPS (Sali, 2014).

Le dosage des LPS plasmatiques a été effectué par la technique EndoQuant, au niveau de la plateforme Lipidomique du LipSTIC, Dijon (France), il s'agit d'un dosage direct des endotoxines par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS : *Liquid Chromatography - tandem Mass Spectrometry*) (de Barros *et al.*, 2015). Cette technique consiste à séparer l'acide 3-hydroxymyristique estérifié (3HM estérifié), comme marqueur du LPS plasmatiques, par HPLC en phase inverse, puis les quantifier par spectrométrie MS/MS. En bref, 50 μ L de plasma additionnés de 50 ng de standard interne (acide 3 β -hydroxytridécanoïque à 10 mg/mL d'éthanol) ont été hydrolysés (3HM total) ou non hydrolysés (3HM non estérifié) avec 75 μ L de NaCl 150 mM et 300 μ L d'HCl 8 M pendant 4 h à 90 °C. Les acides gras libres ont

ensuite été extraits avec 600 μ L d'eau distillée et 5 ml d'hexane. Après évaporation sous vide de la phase hexanique, les acides gras ont été dissous dans 100 μ L d'un mélange d'éluants 40 % A / 60 % B (éluant A: acétate d'ammonium à 5 mmol/L, pH 5,0 ; éluant B : 96,7 % d'acétonitrile à 5 mmol/L / 3,3 % d'acétate d'ammonium à 5 mmol/L, pH 7,3) (Zehethofer *et al.*, 2008). La séparation des acides gras a été effectuée dans un système binaire HPLC Infinity 1200 (Agilent), équipé d'une colonne Poroshell 120 EC C18 (100 \times 4,6 mm, 2,7 μ m ; Agilent) réglée à 30 °C. Le volume d'injection est de 10 μ l. Un gradient d'éluant de 7 min a été établi comme suit : de 0 à 0,5 min, le débit a été maintenu constant à 1 mL/min de 80 % B; puis la proportion de B a augmenté linéairement jusqu'à 100 % en 1 min ; concomitamment, le débit a été réduit à 0,5 mL/min; ces conditions ont été maintenues constantes pendant 1 min; puis le débit a été augmenté à 1 mL/min pendant 2,5 min supplémentaires; enfin, la colonne a été rééquilibrée avec 80 % de B à 1 mL/min pendant 2,5 min.

La détection MS/MS a été effectuée à l'aide d'un spectromètre de masse triple analyseurs quadrupolaires QQQ 6460 (Agilent) équipé d'une source d'ionisation JetStream ESI fonctionnant en mode négatif, dont les paramètres optimaux sont : température du gaz de désolvatation 300 °C, débit de gaz de désolvatation (azote) 10 L/min, nébuliseur 20 psi, température de source du gaz 200 °C, débit de gaz de nébulisation (azote) 11 L/min, voltage du capillaire 3500 V). Le spectromètre de masse a été configuré dans le mode *Selected Reaction Monitoring* (SRM) pour la quantification des ions sélectionnés, comme suit :

- pour l'acide 3-hydroxytétradécanoïque (3HM total), transition de quantification 243,2 Da, transition de confirmation 59 Da, tension de cône 93 V, énergie de collision 9 eV;
- pour l'acide 3-hydroxytridécanoïque (3HM non estérifié), transition de quantification 229,2 Da, transition de confirmation 59 Da, tension de cône 110 V, énergie de collision 10 eV.

Au final, la quantité des LPS plasmatiques (3HM estérifié) est calculée par l'estimation de la différence entre 3HM total et le 3HM non estérifié.

3. GÉNOTYPAGE DU GENE TGR5 CHEZ UNE POPULATION D'ENFANT

Le but de cette partie est de tester, chez une population d'enfants algériens, l'association éventuelle entre deux polymorphismes SNPrs11554825 et SNPrs3731589 du

gène TGR5 et l'obésité. À notre connaissance, cette étude est la première à être réalisée en Algérie et dans le monde.

3.1. Recrutement de sujets humains

Cette partie a été réalisée sur des échantillons d'ADN génomique, provenant de 127 enfants en bonne santé ou obèses. Ces enfants ont été recrutés au centre de soins de santé scolaires de la wilaya de Tlemcen (Algérie), dans le cadre d'un travail de doctorat (Berrichi *et al.*, 2020), en utilisant une méthode d'échantillonnage aléatoire en grappes à plusieurs degrés. Le consentement éclairé écrit, a été obtenu auprès des parents des sujets avant leur inclusion dans l'étude. Une autorisation officielle a été obtenue auprès des inspecteurs des écoles de cette wilaya. Toutes les procédures de recrutement des sujets humains étaient conformes aux directives standard du Code d'éthique de l'Association médicale mondiale (déclaration d'Helsinki³) pour les expériences impliquant des humains, et ont été examinées et approuvées par le comité d'éthique régional.

Le prélèvement d'environ 100 ml de sang des individus a été fait sur tube EDTA (Ethylène Diamine Tétra Acétique) et est stocké à une température de – 20 °C.

3.2. Extraction d'ADN génomique

La source majeure pour extraire de l'ADN est les globules blancs. L'ADN génomique a été extrait à partir du sang total veineux, à l'aide du kit Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, Fitchburg, WI, USA) selon les instructions du fournisseur. En bref, l'isolement de l'ADN des globules blancs implique la lyse des globules rouges dans la solution de lyse cellulaire, suivie de la lyse des globules blancs et de leurs noyaux dans la solution de lyse des noyaux. Les protéines cellulaires sont ensuite éliminées par une étape de précipitation du sel, qui précipite les protéines mais laisse l'ADN génomique de haut poids moléculaire en solution. Enfin, l'ADN génomique est concentré et dessalé par précipitation à l'isopropanol puis à l'éthanol 70 %. Enfin, l'ADN génomique extrait est stocké à – 80 °C jusqu'à utilisation ultérieure.

3.3. Contrôle qualitatif et quantitatif des ADN

Le dosage d'ADN extrait est réalisé par un spectrophotomètre dans l'ultra violet (Jenway®, France). L'absorption (A) ou densité optique (DO) est mesurée à 260 nm afin de quantifier la concentration de l'ADN, ainsi qu'à 280nm dans le but d'évaluer le taux de

³ Déclaration d'Helsinki sur l'éthique de la recherche médicale, 64^e assemblée générale, Fortaleza (Brésil), Octobre 2013.

protéines. Le rapport DO_{260}/DO_{280} , permettant de définir la pureté de l'ADN, doit être compris entre 1,8 et 2,0. Une mesure de la DO à 270 nm a été également effectuée pour s'assurer que la solution contient peu ou pas d'alcool résiduel, en obtenant un rapport de DO_{260} / DO_{270} inférieur à 1.

La quantité d'ADN (en ng/ μ L) est calculée selon la loi de Beer-Lambert : $C_m = A * E / L$ (avec C_m : concentration massique d'acide nucléique en ng/ μ l ; A : absorbance à 260 nm ; E : coefficient d'extinction massique qui est le coefficient d'absorption moléculaire, il est égale à 50 ng.cm/ μ l pour le cas d'ADN double brin (correspond alors à une unité de DO) ; L : trajet optique en cm). Les échantillons d'ADN sont ensuite maintenus à +4 °C jusqu'à la réalisation du génotypage.

3.4. Caractéristiques des SNPs étudiés

Les polymorphismes du gène TGR5 concernés sont de type *Single Nucleotide polymorphism* (SNP), le SNP rs11554825 (localisé au chromosome 2q35 position 218 261 086, *exon 1*) et le SNP rs3731859 (localisé au chromosome 2q35 position 218 259 499, 5' *untranslated région variant*). Ces deux polymorphismes consistent en une substitution de nucléotides ; C par T pour le premier et G par A pour le second. C et G sont les allèles majeurs et T et A sont les allèles mineurs pour les deux SNP, respectivement (Tableau 8). Les séquences correspondantes (VIC/FAM) sont :

SNP rs11554825 : GTCCCCACTGGGTGGAGACACCATG[C/T]ACTTGGTCCACTTGTGCTCTTCAGC
SNP rs3731859 : CTCCCAGAGCCTGTGACTTCTGCCC[A/G]ACCAGATCCCGTGGTTCTGAGGACC

Tableau 8. Caractéristiques des SNP utilisés et analysés

dbSNP ID		rs11554825	rs3731859
Assay ID		C__3058851_10	C__3058853_20
Allèles		C/T	G/A
MAF *		T (0,10)	A (0,45)
Location	NCBI build	Chr. 2 : 218261086 au GRCh38	Chr. 2 : 218259499 au GRCh38
	type SNP	exon 1	UTR5 ; Intragenic

Abréviations : db : data base, SNP : single nucleotide polymorphism, Chr : chromosome ; NCBI : national center for biotechnology information ; MAF: minor allele frequency à partir de la population référence HapMap-CEU (www.hapmap.org), Location on NCBI Genome Assembly ; UTR5 : untranslated région variant

3.5. Génotypage par PCR en Temps Réel

Les deux polymorphismes du gène TGR5 étudiés SNP rs11554825 et SNP rs3731859 ont été effectués en utilisant le test de génotypage TaqMan SNP (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) selon les instructions du fabricant.

3.5.1. Principe du génotypage par la technique TaqMan®

Le génotypage par la technique TaqMan® consiste en une PCR en temps réel (*Polymerase Chain Reaction*) qui repose sur la détection et la quantification d'un marqueur fluorescent au cours de la réaction d'amplification. Le signal fluorescent est directement proportionnel à la quantité de produits de PCR générés. En mesurant l'intensité de fluorescence émise à chaque cycle, il est possible de suivre la formation des produits de PCR pendant la phase exponentielle ; phase au cours de laquelle la quantité de produits amplifiés est en corrélation directe avec la quantité initiale de matrice. Les produits d'amplification peuvent être détectés par marquage spécifique du produit de PCR à l'aide d'une ou deux sonde(s) fluorescente(s) (Sondes TaqMan ou balises moléculaires) (Le Morvan *et al.*, 2007).

Dans notre étude, nous avons utilisé deux sondes discriminantes, VIC et FAM. Dans ce cas de figure, la PCR requiert deux amorces oligonucléotidiques pour amplifier la séquence d'intérêt et deux sondes TaqMan : l'une s'hybridant à l'allèle sauvage, l'autre à l'allèle variant. Chaque sonde TaqMan renferme un fluorochrome à l'extrémité 5' spécifique de chaque type d'allèle (VIC ou FAM), un *quencher* non fluorescent (NFQ) à l'extrémité 3' et une molécule *Minor Groove Binder* (MGB) qui s'insère dans le petit sillon de la double hélice formée par le duplex ADN cible – sonde spécifique et le stabilise (Figure 27).

Cette stabilisation du complexe ADN cible-sonde va de paire avec la température de fusion du complexe (T_m). Ainsi, le T_m d'une sonde parfaitement hybridée avec le produit de PCR sera plus élevé que celui d'une sonde s'hybridant imparfaitement. Ce phénomène est accentué par l'utilisation du MGB qui va déstabiliser un duplex imparfait et donc faire chuter le T_m . Au début de l'élongation, les sondes spécifiques d'allèle s'hybrident spécifiquement à la matrice, entre les deux amorces nécessaires à l'amplification. La proximité du fluorochrome et du *quencher* empêche la détection de fluorescence. Au cours de l'étape d'élongation de la PCR, la Taq polymérase dégrade la sonde hybridée, le reporter se trouve libéré du *quencher* qui ne peut plus absorber la fluorescence du *reporter* : un signal de fluorescence est alors détecté. La fluorescence liée au fluorochrome *reporter* est proportionnelle à la quantité de molécules de produit de PCR contenant le SNP recherché (Figure 28) (Livak *et al.*, 1995).

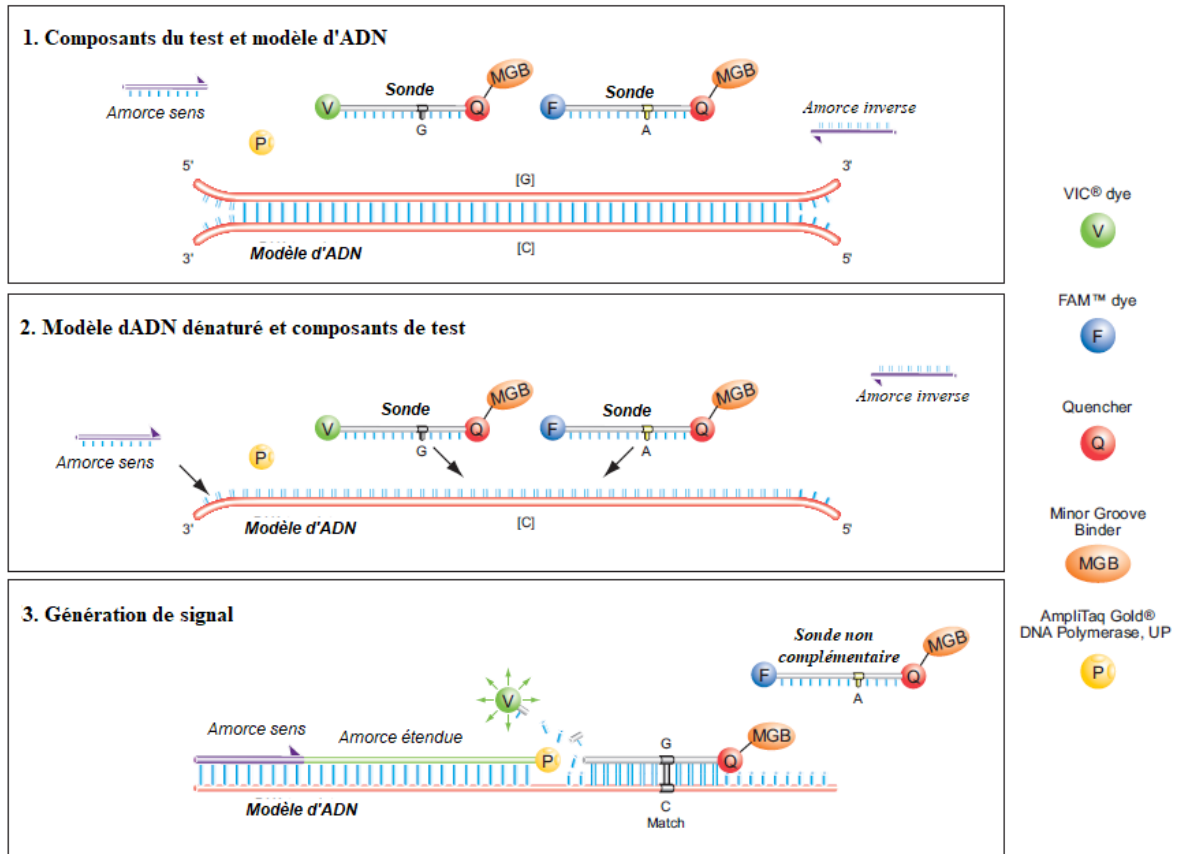


Figure 27. Schéma explicatif du principe de la technologie TaqMan® (d'après le protocole TaqMan® SNP Genotyping Assays, Applied Biosystems).

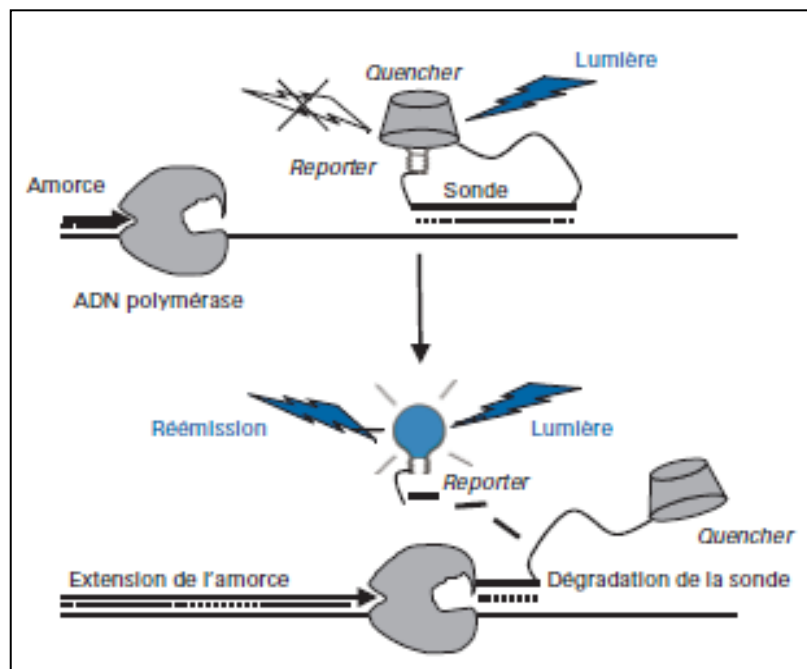


Figure 28. Utilisation de la fluorescence dans la technologie TaqMan® (Le Morvan *et al.*, 2007)

La discrimination allélique sera ensuite réalisée à l'aide d'un programme qui mesure la fluorescence à chaque cycle de la PCR et qui permet la discrimination entre les deux allèles présents dans les échantillons testés. Par exemple, si la sonde VIC est spécifique de l'allèle muté, une augmentation de la fluorescence VIC exclusivement indiquera une homozygotie pour l'allèle variant, une augmentation de FAM exclusivement rendra compte de la présence d'un homozygote sauvage ; et une augmentation des 2 signaux de fluorescence marquera la présence d'un individu hétérozygote présentant chacun des deux allèles recherchés.

3.5.2. Protocole expérimental de génotypage

Les conditions de PCR sont les mêmes quel que soit le polymorphisme étudié. Seul le mix avec les sondes est spécifique de chaque polymorphisme. Le protocole est résumé sur la figure 29.

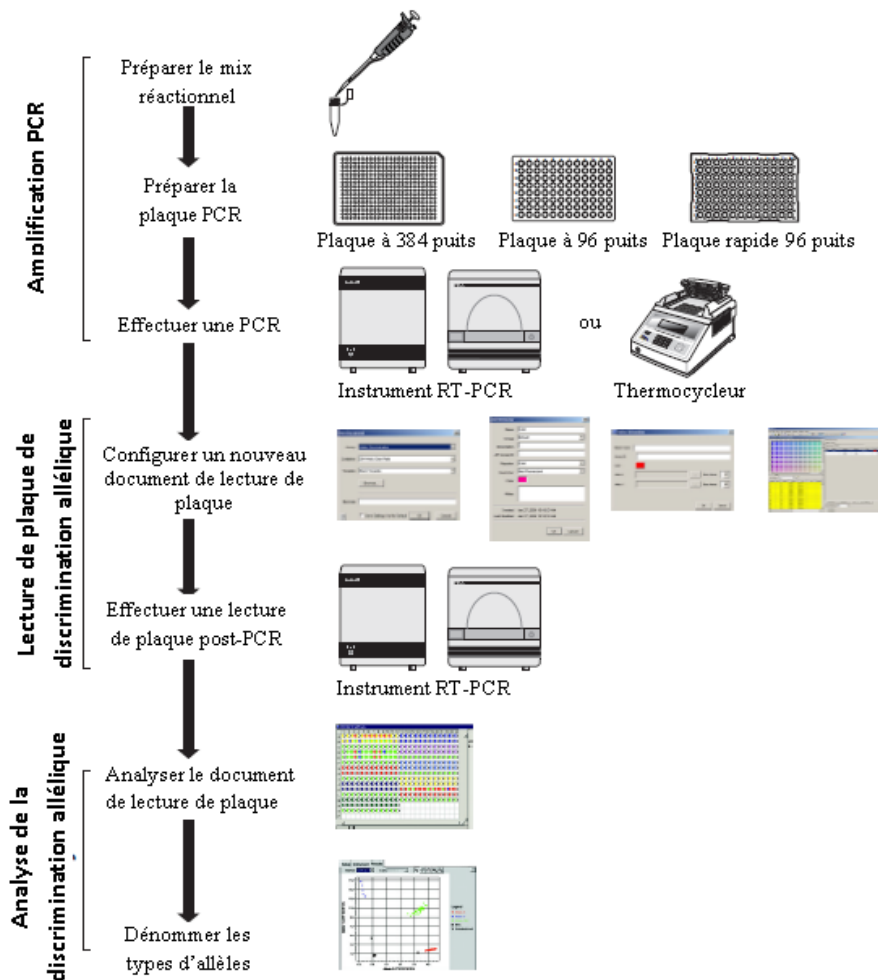


Figure 29. Schéma résumant la procédure de génotypage par la technologie TaqMan® (d'après le protocole TaqMan SNP Genotyping Assays, Applied Biosystems).

3.5.3. Préparation des échantillons et du mix réactionnel

Le volume du mix réactionnel nécessaire a été préparé de telle sorte à déposer dans chaque puits de la plaque PCR : 5 μ L du mix de la sonde TaqMan (20X, TaqMan Universal PCR Master Mix, Applied Biosystems) et 0,5 μ L du TaqMan Master Mix (2X, TaqMan SNP Genotyping Assays : MGB probes, FAMTM et VICTM dye-labeled spécifiques au TGR5 SNP rs 11554825 ou au TGR5 SNP rs3731859). Dans chaque puits, pipeter un échantillon d'ADN génomique purifié, dilué avec de l'eau exempte de DNase pour fournir une masse d'ADN finale de 10 ng dans un volume total de 4,5 μ L. Pour chaque polymorphisme étudié, deux plaques PCR à 96 puits à réaction rapide (MicroAmpTM Fast Optical 96-Well Reaction Plate) ont été préparées séparément, l'une pour le génotypage chez les sujets normo-pondéraux et une autres chez les sujets obèses. Chaque plaque inclue deux puits contrôles (sans matrice d'ADN). À la fin, la plaque est scellée avec un film adhésif thermocollant, puis centrifuger brièvement pour amener le mélange réactionnel au fond du puits et éliminer les bulles d'air.

3.5.4. Programmation des conditions d'amplifications

Le programme de PCR est défini selon les conditions d'amplifications suivantes : une dénaturation initiale à 60 °C pendant 30 secondes puis à 95 °C pendant 10 min (activation de la polymérisation), suivie par 50 cycles de dénaturation à 95 °C pendant 15 secondes et d'amplification à 60 °C pendant 1 min puis refroidir jusqu'à 8 °C. Le génotypage par PCR a été effectué à l'aide d'un appareil StepOnePlusTM *Real-Time Detection System* (Applied Biosystems).

3.5.5. Lecture et analyse des données de génotypage

Après l'amplification par PCR, les réactions finales ont été analysées à l'aide du logiciel TaqMan Genotyper (Applied Biosystems). Chaque échantillon est représenté par un point. On définit quel type de fluorescence associée à chaque point (Figure 30).

Par exemple, le nuage de points exprimant majoritairement de la fluorescence FAM (bleu) correspond à des homozygotes pour l'un des deux allèles, le nuage rouge correspond à une fluorescence VIC majoritaire donc à des échantillons homozygotes pour l'autre allèle, tandis que le nuage vert correspond à une émission des deux fluorescences donc à des échantillons hétérozygotes pour le polymorphisme considéré. Les points noirs correspondent à une PCR qui n'a pas marché ou à un positionnement ambigu. Pour chaque

mixe, il est précisé à quel allèle, sauvage ou muté, est associée chacune des sondes VIC et FAM. Pour le TGR5 SNP rs11554825, l'allèle sauvage est l'allèle C qui est associé à la sonde VIC, l'allèle muté est l'allèle T qui est associé à la sonde FAM, sachant que C est l'allèle majeur et T est l'allèle mineur. Pour le TGR5 SNP rs3731859, l'allèle sauvage est l'allèle G qui est associé à la sonde VIC, l'allèle muté est l'allèle A qui est associé à la sonde FAM, sachant que G est l'allèle majeur et A est l'allèle mineur.

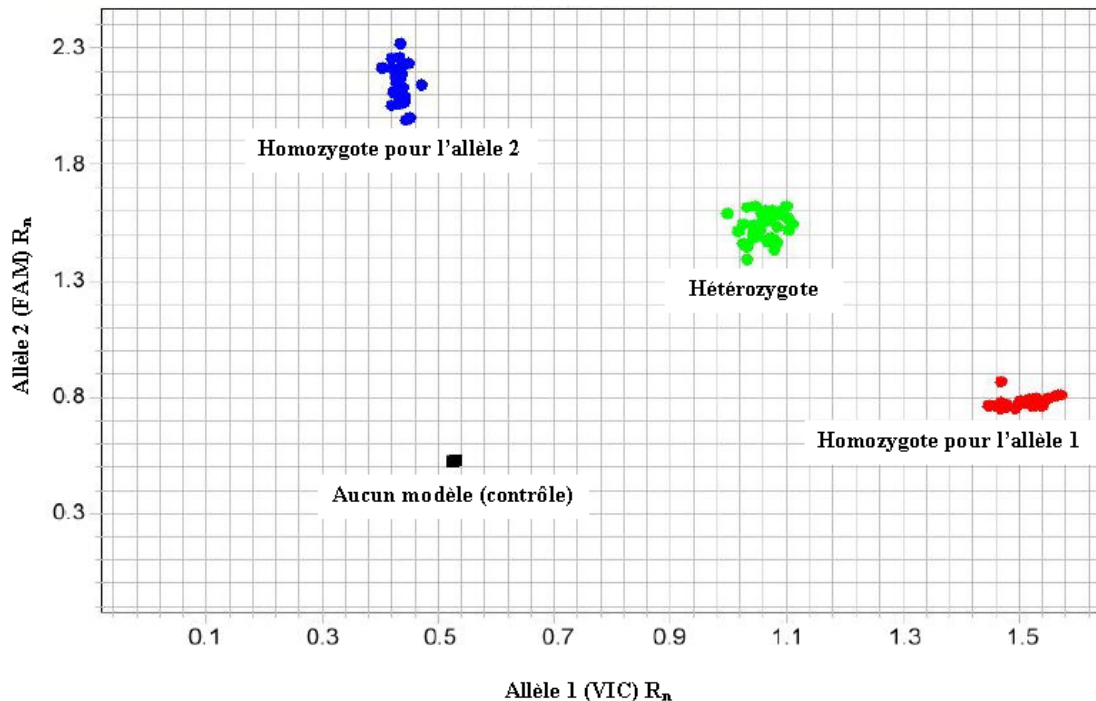


Figure 30. Détermination des génotypes par discrimination allélique selon la fluorescence

4. SAISIE ET TRAITEMENT STATISTIQUE DES DONNÉES

La saisie des données a été effectuée sur logiciel Excel (version 2007). Le traitement statistique des données a été effectué par le logiciel IBM SPSS Statistics 20. Les illustrations graphiques des données sont établies sur Excel (version 2007). Les résultats sont exprimés en valeur moyenne plus au moins erreur type, lorsqu'il s'agit de variables quantitatives et en pourcentage lorsqu'il s'agit de variables qualitatives.

Pour la comparaison entre deux moyennes ($n > 30$), nous avons utilisé le test de l'écart réduit. Le test ANOVA pour la comparaison entre plusieurs moyennes, suivi par le test à postériori. Les tests de corrélation de Pearson pour vérifier la relation éventuelle entre deux variables quantitatives. Pour les variables non paramétriques, la corrélation des rangs de Spearman a été utilisée.

Les données du génotypage ont été analysées principalement sur la base des comparaisons de fréquences, alléliques et génotypiques des SNP étudiés, entre les obèses et les normo-pondéraux (témoins), par le test chi-carré (X^2). Le calcul des fréquences alléliques et génotypiques chez les obèses et les témoins est effectué après avoir vérifié au préalable que l'équilibre de Hardy-Weinberg est respecté à l'aide d'un test du chi carré (X^2) standard. Le Fisher exact est utilisé dans le cas où l'effectif est inférieur à 5. Pour rappel, la loi de Hardy-Weinberg permet le calcul de fréquences génotypiques théoriques à partir de fréquences alléliques. L'équilibre de Hardy-Weinberg est le modèle théorique central de la génétique des populations. Les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance à 95 % (IC) ont été calculés. L'OR a été calculé en tenant compte de l'allèle à risque de chaque SNP ou des génotypes contenant les allèles à risque. Le seuil de significativité est fixé à 0,05.

Résultats

1. DÉTERMINANTS COMPORTEMENTAUX DU CONTRÔLE DE L'APPÉTIT

1.1. CARACTÉRISATION DES SUJETS

Cette étude a porté sur 208 sujets dont 119 femmes (57,21 %) et 89 hommes (42,79 %), âgés de 19 ans à 28 ans, avec une moyenne de $22,75 \pm 0,11$ ans. Le poids moyen est de l'ordre de $65,51 \pm 0,71$ kg (Tableau 9). La taille moyenne est de $1,69 \pm 0,01$ m. L'indice de masse corporelle varie de $17,22 \text{ kg/m}^2$ jusqu'au $32,73 \text{ kg/m}^2$ avec une moyenne de $22,94 \pm 0,18 \text{ kg/m}^2$.

Tableau 9. Caractéristiques des sujets

	Moyenne	Erreur type	Minimum	Maximum
<i>Age (an)</i>	22,75	0,11	19	28
<i>Poids (kg)</i>	65,51	0,71	42	100
<i>Taille (m)</i>	1,69	0,01	1,5	1,94
<i>IMC (kg/m²)</i>	22,81	0,18	17,22	32,73

1.1.1. Répartition des sujets selon l'état pondéral

Selon l'indice de masse corporelle (IMC), 76,9 % des sujets sont normo-pondéraux, 17,8 % sont en surpoids, 4,3 % sont maigres et 1 % des sujets est obèses (Figure 31).

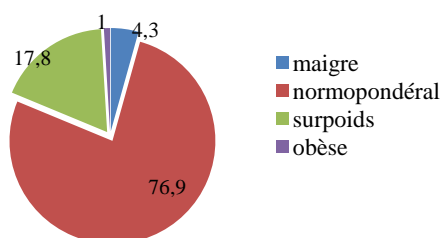


Figure 31. Répartition des sujets selon l'état pondéral

1.1.2. Répartition des sujets selon la pratique de l'activité physique

Seuls 37,5 % des sujets exècrent une activité physique régulière avec une fréquence moyenne de $2,7 \pm 1,2$ séances par semaine, et d'une durée moyenne de $1,6 \pm 0,5$ heures par séance. Les activités physiques les plus citées sont le football (19,2 %), le footing (8,4 %), la musculation (2,4 %). Être en bonne santé est la raison principale de l'exercice de ces activités sportives par nos sujets (26,4 %). La pratique régulière du sport est considérée comme une activité de loisir, procurant un sentiment de plaisir moral (19,2 %), ou un moyen pour mieux gérer le poids corporel (2,9 %) (Figure 32).

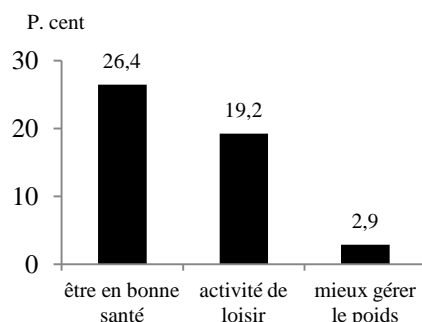


Figure 32. Raisons de la pratique de l'activité physique

1.1.3. Répartition des sujets selon la prise du tabac et le stress

La majorité des sujets enquêtés sont des non-fumeurs (91,8 %). Les fumeurs (8,2 %) sont tous du sexe masculin et fument en moyenne $11,1 \pm 1,8$ cigarette par jour (1 et 20 cigarettes). Le jour de l'étude, 8,7 % des sujets déclarent être stressés à cause des études.

1.2.COMPORTEMENT ALIMENTAIRE DES SUJETS

1.2.1. Régularité de prise des repas

La majorité des sujets (63 %) déclare prendre entre 4 et 5 repas par jour. Un pourcentage de 74,5 % des sujets prend ses repas à heures fixes. Le déjeuner (97,6 %) et le dîner (98,1 %) sont les repas les plus cités. La collation matinale est la prise alimentaire la moins citée (13,5 %) (Figure 33).

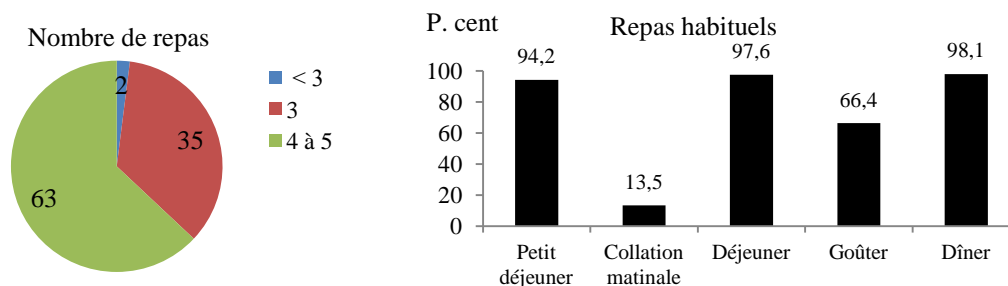


Figure 33. Répartition des sujets selon la prise journalière habituelle des repas

Concernant les repas sautés, le dîner (5,8 %) et le déjeuner (7,2 %) sont les repas les moins sautés (Figure 34). La principale raison évoquée pour expliquer le saut des repas est le manque de temps (48 %) et le manque d'appétit (34 %) (Figure 34).

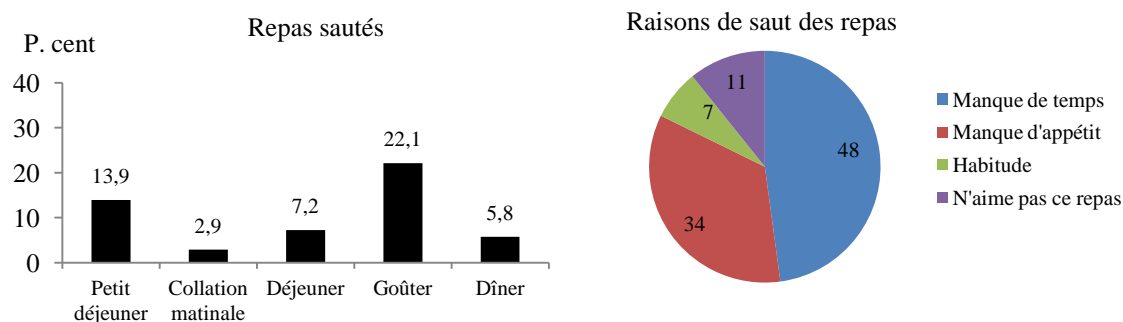


Figure 34. Répartition des sujets selon le saut des repas

1.2.2. Comportement de grignotage

Plus de deux tiers des sujets (70,2 %) déclarent grignoter entre les repas. Les raisons principales de ce grignotage sont le plaisir de partager une nourriture avec les amis (38,9 %) ; pendant les révisions de cours (31,3 %) ; lorsqu'ils sont devant un écran TV/PC (20,7 %) ; en cas de stress ou d'ennui (18,3 %) ou juste par envie (18,3 %) (Figure 35).

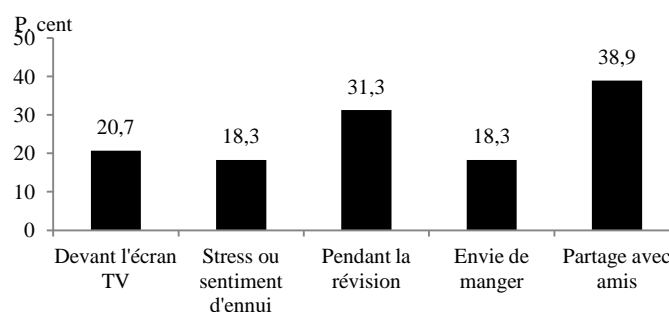


Figure 35. Raisons de grignotage chez les sujets

1.2.3. Importance accordée aux repas

Chez les sujets enquêtés, le déjeuner (51,4 %) et le petit déjeuner (28,4 %) sont considérés comme les repas les plus importants de la journée. Le goûter (37 %) et la collation matinale (31,7 %) sont cités comme les repas les moins importants (Figure 36).

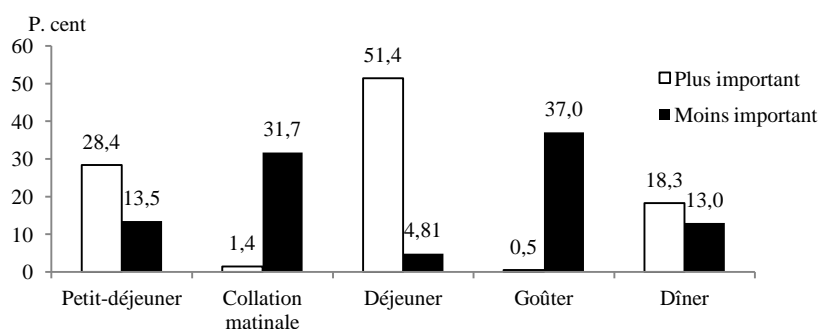


Figure 36. Répartition des sujets selon l'importance accordée aux repas

1.2.4. Durée du déjeuner

Selon les déclarations des sujets, la durée du déjeuner varie de 5 à 25 minutes, avec une moyenne de $15,4 \pm 0,3$ min. La durée moyenne mesurée du déjeuner diffère d'un sujet à un autre et d'un repas à un autre ($p < 0,001$), elle est de $13,1 \pm 0,3$ min et varie entre 5 et 32 minutes. Cette durée moyenne est significativement inférieure à celle de la prise habituelle du déjeuner ($p < 0,001$).

Selon la figure 37, un pourcentage de 72,1 % des sujets prend leur repas pendant 10 à 20 minutes, 19,7 % le prennent en moins de 10 min et 8,2 % pendant plus de 20 min.

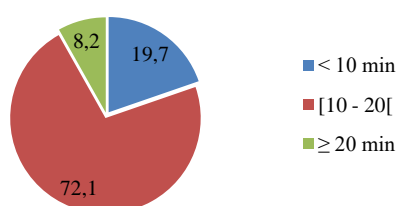


Figure 37. Répartition des sujets selon la durée du déjeuner

1.2.5. Aspect convivial des prises alimentaires

Pour 92,8 % des sujets, les repas sont pris habituellement en famille ou avec des amis. Cependant, le jour de l'étude, 88,5 % des sujets ont pris le repas accompagnés (Figure 38). Le nombre de convives présents variait de 0 à 4 personnes. Selon l'avis des enquêtés, 63,9 % estiment que, la présence de convives lors des repas augmente la taille de leurs prises alimentaires, alors que 9,6 % pensent que cela diminue leurs prises alimentaires (Figure 38).

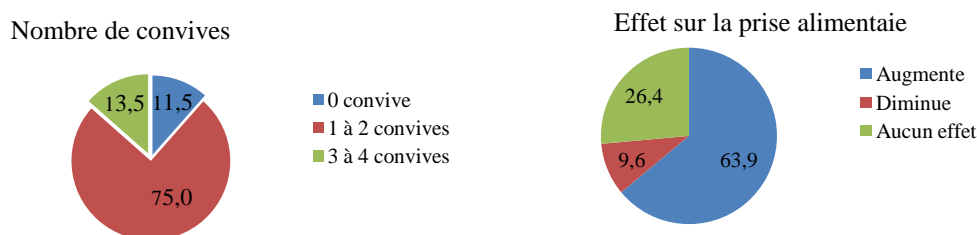


Figure 38. Répartition des sujets selon la convivialité des repas

1.2.6. Ajout habituel d'exhausteurs de goût aux plats

L'assaisonnement des plats lors des prises alimentaires par ajout d'épices ou de condiments (exhausteurs de goût) est une habitude déclarée par environ 63,3 % des sujets

(Figure 39). Les assaisonnements les plus cités sont l'harissa (53,4 %) ; le sel (48,6 %) ; l'huile d'olive (43,3 %) (Figure 39).

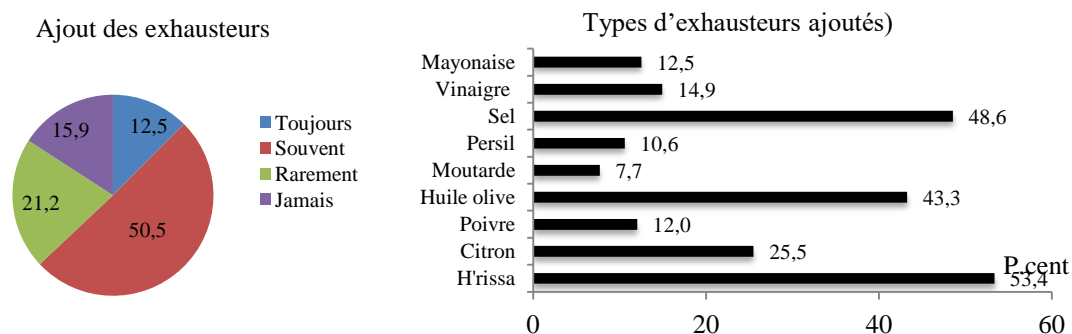


Figure 39. Répartition des sujets selon l'habitude d'ajout des exhausteurs de goût

1.2.7. Facteurs influençant la prise alimentaire

Parmi les facteurs pouvant influencer la prise alimentaire, les plus cités sont la qualité nutritionnelle des repas (44,7 %), les quantités servies (44,2 %) et la présentation du repas (36,1 %). La convivialité est le facteur le moins cité (5,8 %) (Figure 40).

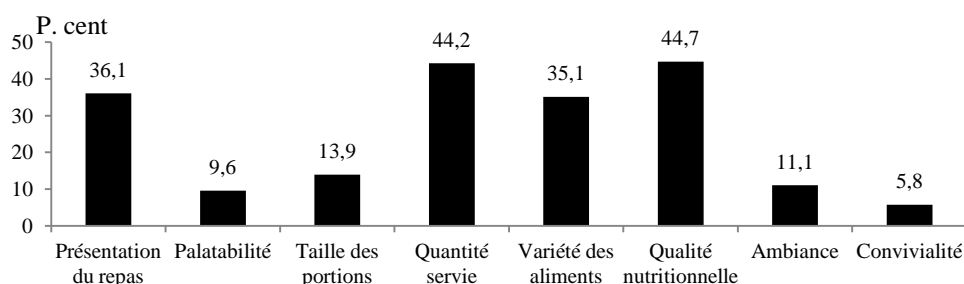


Figure 40. Facteurs influençant l'alimentation des sujets

1.2.8. Expression des sensations de faim

La faim est un comportement physiologique normal qui s'exprime chez la majorité des enquêtés par des sensations de besoin de manger (63,9 %), de creux gastriques (29,3 %) et de fatigue (23,6 %). D'autres signes ont été cités tels que les vertiges et le manque de concentration (Figure 41).

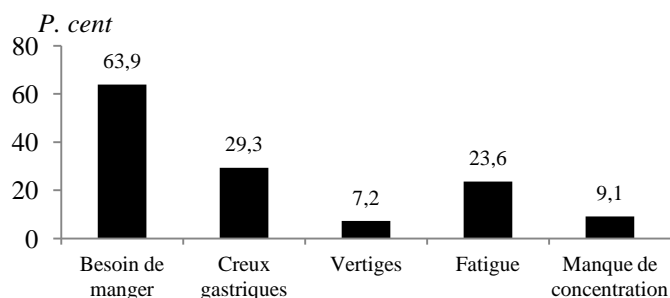


Figure 41. Expression des sensations de faim

1.2.9. Ordre de préférence des plats servis

Le tableau 10 présente les pourcentages de préférences des différents repas servis. Il apparaît que le repas n° 3 (rfiss + poulet + banane) est le plus apprécié (62,5 %). Vient ensuite le repas n° 6 (couscous + viande + boisson) (44,7 %), puis le repas n°2 (pois-chiches, cachir et yaourt). Le repas n°4 (macaroni + viande hachée + yaourt) est le moins apprécié (30,3 %).

Tableau 10. Ordre de préférence des plats servis

Plat	Composition du repas	Non préféré (%)	Préfére (%)
Plat n°1	Spaghettis + fromage + pomme	68,3	31,7
Plat n°2	Pois-chiches + cachir + yaourt	61,1	38,9
Plat n°3	Rfiss/l'ben + poulet + banane	37,5	62,5
Plat n°4	Macaroni + viande hachée + yaourt	69,7	30,3
Plat n°5	Tlitli + thon + pomme	66,8	33,2
Plat n°6	Couscous + viande + boisson	55,3	44,7
Plat n°7	Lentille + omelette + orange	63,9	36,1

Nous constatons que les plats considérés plus agréables (plus préférés) sont ceux ayant les densités énergétiques les plus élevées, et les apports énergétiques et lipidiques les plus importants ($p = 0,03$).

Les critères de préférence du repas servi sont présentés dans la figure ci-dessous, le plat de résistance est le critère le plus cité (51,0 %), puis l'aliment d'accompagnement (32,2 %) et le dessert (16,8 %) (Figure 42).

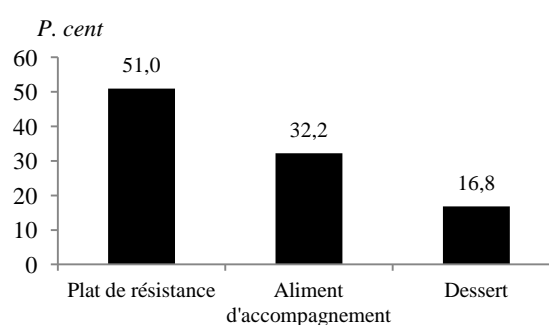


Figure 42. Critères de préférence des plats selon leurs constituants

1.2.10. Habitude et préférence de consommation des plats servis

Lors de la présentation du repas, il a été demandé aux sujets s'ils avaient l'habitude de consommer le plat servi et s'il faisait partie de leur plat préféré. Un pourcentage de 38 % des sujets déclare apprécier le plat servi et 89,4 % d'entre eux déclarent avoir l'habitude de le consommer (Figure 43).

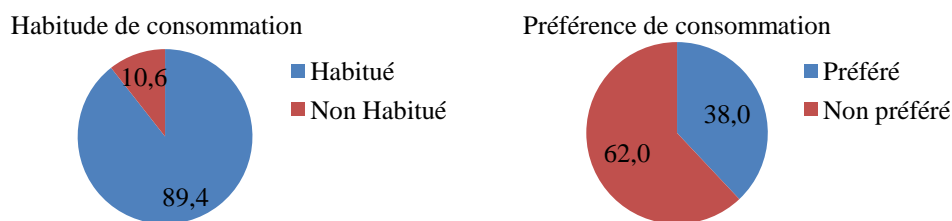


Figure 43. Habitue et préférence de consommation du plat servi

1.2.11. Constituants consommés des plats servis

Rappelant que tous les plats servis sont constitués d’une entrée (salade variée), un plat de résistance (plat traditionnel, soupe de légumineuses ou une pâte alimentaire), un aliment d’accompagnement (omelettes, lait fermenté, boulettes de viande hachée, cachir, ou une portion de poulet ou de viande rouge bouillie) et d’un dessert (produit laitier, fruit, ou boisson gazeuse), et une demi-baguette de pain ordinaire.

Parmi ces constituants, le pain est le constituant le plus consommé par la totalité des sujets. Le plat de résistance et le dessert viennent en deuxième rang des constituants consommés les plus consommés avec 93,3 %. L’aliment d’accompagnement est consommé par 90,9 % des sujets. L’entrée est prise par 63,9 % des sujets (Figure 44).

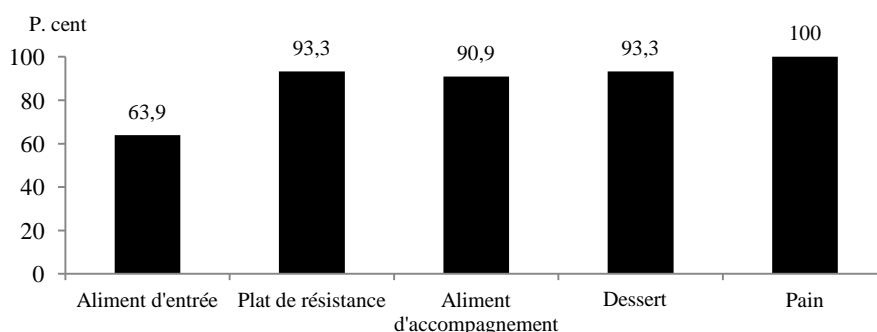


Figure 44. Taux de consommation des constituants des plats servis

La figure 45 présente le nombre de constituants du repas servi consommé. Plus de la moitié des sujets (57,2 %) a pris les cinq constituants du repas. Environ 27 % des sujets ont pris 4 constituants et 15,4 % d’entre eux ont consommé seulement 3 constituants.

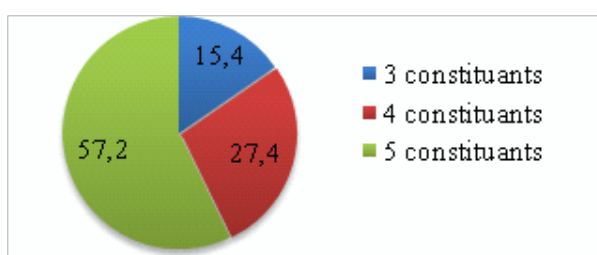


Figure 45. Répartition des sujets selon le nombre de constituants des plats servis

1.2.12. Raisons d'arrêt de la prise du repas

Concernant les raisons de l'arrêt du repas, nos résultats montrent que 44,7 % des sujets déclarent arrêter de manger parce qu'ils sont rassasiés, 22,1 % à cause de la diminution du plaisir gustatif, 19,7 % parce que le repas est déplaisant et 13,5 % parce que leur assiette est vide.

Près de 45 % des sujets avaient mis fin à leur prise alimentaire parce qu'ils se sentent rassasiés. Par contre, 19,71 % des sujets ont déclaré que le plat servi était déplaisant et ne pouvaient pas en consommer davantage. Une proportion de 22,12 % des sujets a arrêté de manger, car le plaisir gustatif ressenti lors de la prise du plat servi, a diminué progressivement. Mettre fin à la prise du déjeuner du fait de la consommation de toute la quantité servie était le cas observé chez 13,46 % des cas (Figure 46).

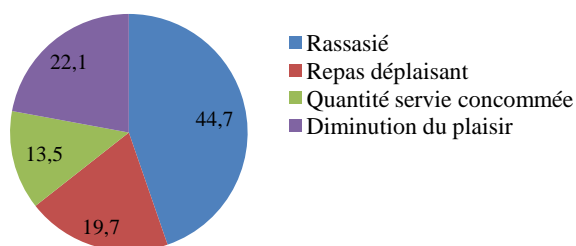


Figure 46. Raisons d'arrêt de manger

À la fin du repas, il a été demandé aux sujets s'ils voulaient manger des aliments autres que ceux présentés et de le citer. Environ un cinquième des sujets (21,2 %) a répondu par l'affirmatif. La figure 47 présente les différents aliments cités, la plupart sont surtout de type fast-food tel que sandwich (17,3 %), pizzas (15,9 %), sodas (10,1 %). D'autres types d'aliments (yaourt, hmiss, soupe, macédoine...) sont également cités.

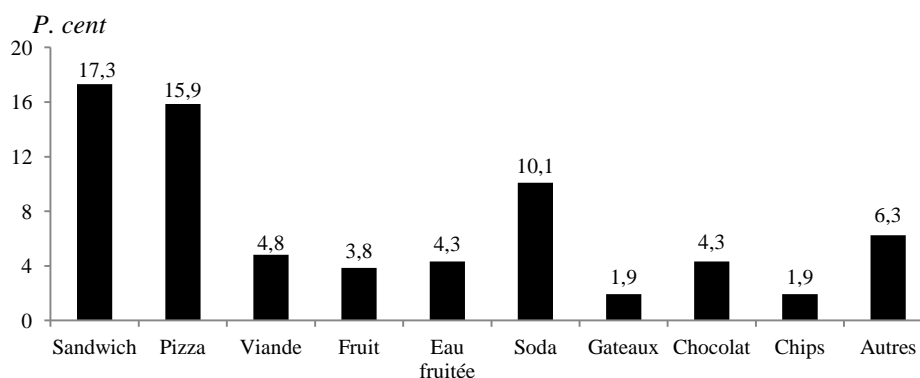


Figure 47. Aliments désirés à être servis au déjeuner

1.2.13. Appréciation globale des plats servis

Globalement, le plat servi dans son ensemble (l'aliment d'entrée, le plat de résistance et le dessert) a été estimé agréable par 55,8 % des sujets. Le dessert était apprécié par tous les sujets. Alors que le plat de résistance a été apprécié par 52,4 % des sujets (Figure 48).

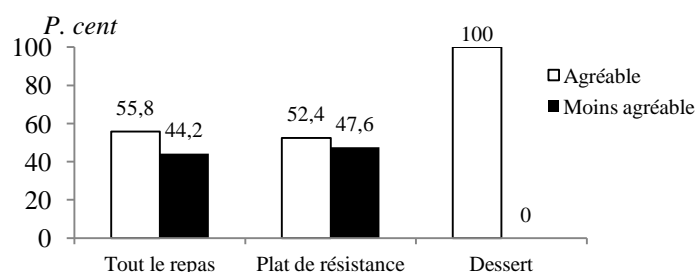


Figure 48. Appréciation générale sur les plats servis

1.3. ÉVALUATIONS SUBJECTIVES ET OBJECTIVES DE L'APPÉTIT

1.3.1. Evaluations subjectives

1.3.1.1. Sensations subjectives de l'appétit préprandial

Avant la prise alimentaire, les scores moyens sur l'échelle visuelle analogique (EVA) des sensations subjectives de l'appétit, représentées par la faim, l'envie de manger, la consommation prospective et la plénitude gastrique, sont présentés dans le tableau 11. Le score moyen de la faim est estimé à $62,8 \pm 1,4$. Celui de l'envie de manger est de $56,6 \pm 1,6$, la consommation prospective de $61,3 \pm 1,6$ et la plénitude gastrique de $26,0 \pm 0,8$. Le score d'appétit moyen est de $63,7 \pm 1,0$, il varie entre 28,8 et 96,3. Ces résultats montrent une grande variabilité d'appréciation des sensations subjectives de l'appétit par nos sujets.

Tableau 11. Estimations subjectives de l'appétit avant la prise alimentaire

	Moyenne	Erreur type	Minimum	Maximum
<i>Faim</i>	62,8	1,4	5	100
<i>Envie de manger</i>	56,6	1,6	10	100
<i>Consommation prospective</i>	61,3	1,6	10	95
<i>Plénitude gastrique</i>	26,0	0,8	5	70
<i>Score d'appétit</i>	63,7	1,0	28,8	96,3

En fonction des différents scores des sensations subjectives de l'appétit, nous avons classé nos sujets en deux groupes : sujets à hautes sensations et sujets à basses sensations. Durant l'épisode préprandial, 82,2 % des sujets ont de hautes sensations d'appétit.

Considérant les sensations de faim, envie de manger et de consommation prospective, nous avons observé que la majorité des sujets est classée comme ayant de hautes sensations. Pour la sensation de plénitude gastrique, 95,2 % des sujets ont de basses sensations (Figure 49).

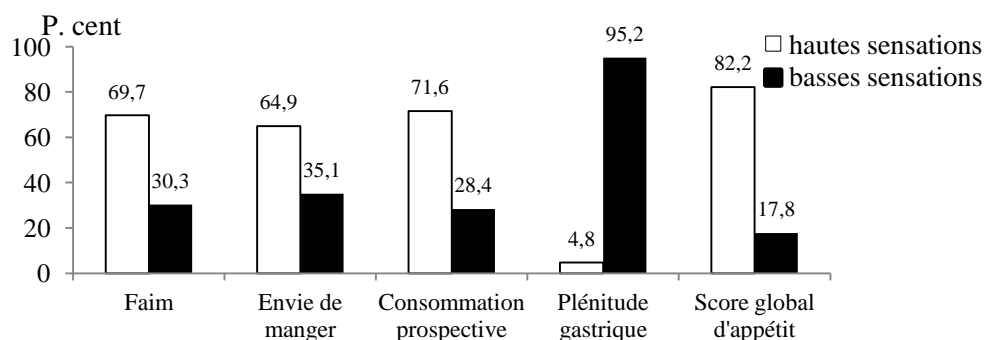


Figure 49. Répartition des sujets selon les estimations subjectives de l'appétit préprandial.

Aucune différence significative n'a été observée dans les scores de sensations subjectives de l'appétit préprandial par sexe, par état pondéral, par prise de tabac et par stress. Cependant, nous avons observé que le score de la faim est plus élevé chez les sujets qui ne pratiquent pas de sport ($66,0 \pm 1,8$ vs $57,4 \pm 2,4$; $p = 0,004$). La même chose est observée pour le score d'appétit ($65,2 \pm 1,2$ vs $61,1 \pm 1,6$; $p = 0,04$) (Tableau 12).

Tableau 12. Sensations subjectives de l'appétit selon les caractéristiques des participants

Caractéristiques		Faim	Envie de manger	Consommation prospective	Plénitude gastrique	Score d'appétit
Sexe	Hommes	$60,1 \pm 2,2$	$57,1 \pm 2,3$	$59,7 \pm 2,5$	$26,2 \pm 1,3$	$62,7 \pm 1,5$
	Femmes	$64,8 \pm 1,9$	$56,3 \pm 2,2$	$62,5 \pm 2,0$	$25,8 \pm 1,1$	$64,5 \pm 1,3$
	P	0,104	0,817	0,385	0,843	0,37
Classes d'IMC	Maigres	$66,7 \pm 6,0$	$43,6 \pm 7,5$	$63,3 \pm 7,4$	$26,7 \pm 4,8$	$61,7 \pm 4,4$
	Normaux	$62,8 \pm 1,7$	$56,8 \pm 1,8$	$61,9 \pm 1,7$	$26,6 \pm 1,0$	$63,7 \pm 1,1$
	Obèses	$62,0 \pm 3,1$	$58,9 \pm 3,8$	$58,6 \pm 4,3$	$23,2 \pm 1,3$	$64,1 \pm 2,34$
	P	0,83	0,2	0,696	0,268	0,905
Pratique du sport	Oui	$57,4 \pm 2,4$	$52,8 \pm 2,3$	$60,9 \pm 2,7$	$26,6 \pm 1,3$	$61,1 \pm 1,6$
	Non	$66,0 \pm 1,8$	$58,9 \pm 2,1$	$61,6 \pm 1,9$	$26,0 \pm 0,8$	$65,2 \pm 1,2$
	P	0,004	0,064	0,853	0,531	0,042
Prise du tabac	Oui	$62,7 \pm 1,5$	$56,6 \pm 1,7$	$61,1 \pm 1,7$	$26,3 \pm 0,9$	$65,4 \pm 2,8$
	Non	$63,7 \pm 5,2$	$56,7 \pm 3,7$	$63,8 \pm 4,9$	$22,5 \pm 2,3$	$63,5 \pm 1,0$
	P	0,857	0,998	0,639	2,11	0,6
Stress	Oui	$65,4 \pm 4,9$	$52,3 \pm 5,8$	$55,8 \pm 6,2$	$23,4 \pm 2,5$	$62,5 \pm 3,8$
	Non	$62,5 \pm 1,5$	$57,1 \pm 1,7$	$61,8 \pm 1,6$	$26,2 \pm 0,9$	$63,8 \pm 1,0$
	P	0,578	0,406	0,288	0,352	0,713

1.3.1.2. Sensations subjectives du rassasiement

Avant la fin du repas, les scores moyens sur l'échelle visuelle analogique (EVA) des sensations subjectives du rassasiement représentées par le niveau du rassasiement, le plaisir gustatif et la plénitude gastrique sont présentés dans le tableau 16. Le score moyen du niveau du rassasiement estimé à $68,4 \pm 1,7$. Celui du plaisir gustatif de $54,6 \pm 1,4$ et la plénitude gastrique de $62,3 \pm 1,7$.

Aucune différence significative n'a été observée dans les scores de sensations subjectives du rassasiement par sexe, par état pondéral, par prise de tabac et par stress.

Tableau 13. Estimations subjectives du rassasiement

	Moyenne	Erreur type	Minimum	Maximum
<i>Rassasiement</i>	68,4	1,7	25	100
<i>Plaisir gustatif</i>	54,6	1,4	25	100
<i>Plénitude gastrique</i>	62,3	1,7	20	100

Considérant le niveau du rassasiement, le plaisir gustatif et la plénitude gastrique, nous avons observé que la majorité des sujets sont classés comme ayant de hautes sensations (Figure 50).

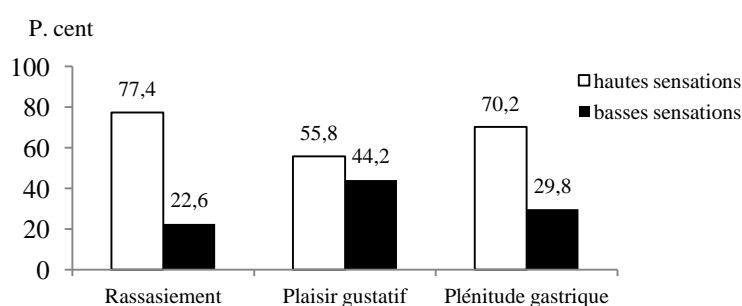


Figure 50. Répartition des sujets selon les estimations subjectives du rassasiement

1.3.1.3. Évolution des sensations subjectives de l'appétit postprandial

La figure 51 montre l'évolution des scores des sensations subjectives de la faim, de l'envie à manger, de la consommation prospective, de la plénitude gastrique et du score d'appétit, toutes les 15 minutes, durant 4 heures après le déjeuner. Globalement, nous avons remarqué que toutes ces sensations étaient relativement stables durant la première heure après le repas. Par la suite, une augmentation graduelle et lente des scores est observée pour les sensations de faim, envie de manger et consommation prospective et une

diminution plus ou moins rapide de la plénitude gastrique. Un croisement d'évolution de ces différentes sensations a été observé autour des 180 minutes après le repas, où les estimations subjectives de la consommation prospective, de l'envie à manger et des sensations de faim deviennent supérieures à celles de la plénitude gastrique.

Concernant l'évolution du score d'appétit, une stabilité est observée durant la première heure, ensuite le score augmente lentement puis rapide durant la dernière heure.

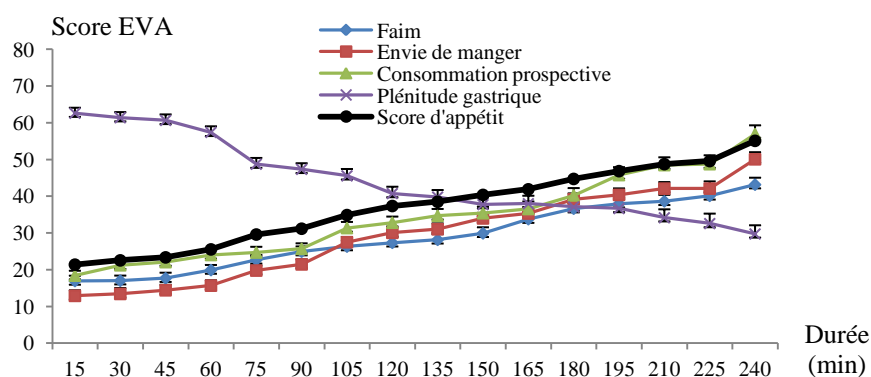


Figure 51. Évolution des sensations subjectives de l'appétit pendant 4 heures après le déjeuner

1.3.2. Evaluations objectives

1.3.2.1. Durée préprandiale

La durée préprandiale est la durée qui sépare le repas de la prise alimentaire précédente. Nos résultats montrent que la durée préprandiale varie de 57 min à 381 min avec une moyenne de $224,9 \pm 5,1$ min.

La figure 52 présente la répartition des sujets selon l'intervalle de la durée préprandiale. Chez 50,5 % des sujets, la durée préprandiale est comprise entre 2 et 4 heures, elle est supérieure à 4 heures chez 42,8 % des sujets et inférieure à 2 heures chez 6,7 % des sujets.

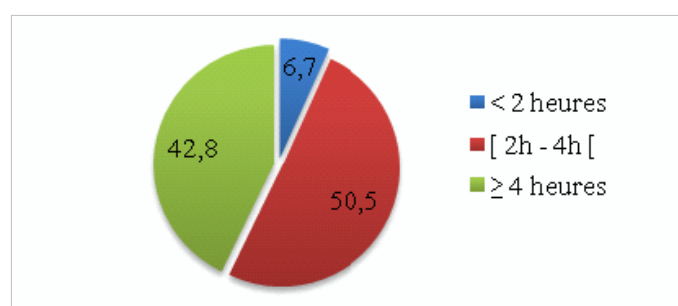


Figure 52. Répartition des sujets selon l'intervalle de la durée préprandiale

Le tableau 14 présente la durée préprandiale en fonction des niveaux des sensations subjectives d'appétit préprandial. La durée préprandiale est plus élevée chez les sujets ayant de hautes sensations de faim ($p < 0,001$), de consommation prospective ($p = 0,03$) et d'appétit global ($p = 0,02$).

Tableau 14. Durée préprandiale selon le niveau des sensations subjectives préprandiales

Sensations subjectives	Hautes sensations	Basses sensations	<i>p</i>
Faim	238,1 ± 5,8	194,5 ± 9,4	< 0,001
Envie de manger	229,6 ± 6,3	216,2 ± 8,4	0,21
Consommation prospective	232,1 ± 6,2	206,9 ± 8,8	0,03
Plénitude gastrique	232,3 ± 24,0	224,6 ± 5,7	0,75
Score d'appétit	230,6 ± 5,7	198,7 ± 10,5	0,02

La durée préprandiale est positivement corrélée avec le score de sensation de faim ($r = 0,19$; $p = 0,005$) et le score de l'appétit ($r = 0,16$; $p = 0,02$).

1.3.2.2. Durée postprandiale

La durée postprandiale, correspond à la durée de la satiété, elle s'étale de la fin du repas jusqu'à la nouvelle prise alimentaire, elle varie de 25 à 380 minutes avec une moyenne de $215,5 \pm 6,1$ minutes.

La figure 53 présente la répartition des sujets selon l'intervalle de la durée postprandiale. Chez la majorité des sujets (49,5 %), la durée postprandiale est supérieure à 4 heures. Chez 34,1 % des sujets, la durée préprandiale est comprise entre 2 et 4 heures, elle est inférieure à 2 heures chez 5,8 % des sujets (Figure 53).

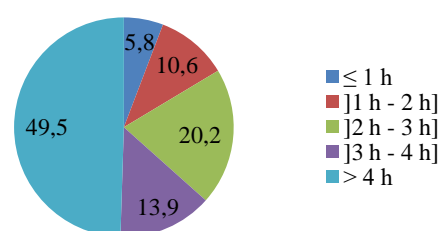


Figure 53. Répartition des sujets selon la durée postprandiale

1.3.2.3. Apports nutritionnels moyens

Les apports nutritionnels moyens du repas chez notre population sont présentés dans le tableau 15. L'apport calorique moyen est de $629,9 \pm 17,6$ kcal. Les apports glucidiques sont en ordre de $82,7 \pm 2,3$ g. Les apports en protéines sont en moyenne de

34,3 ± 1,2 g. Quant aux lipides, les apports moyens sont de 18,0 ± 1,0 g. Les fibres alimentaires sont apportées en moyenne à 9,9 ± 0,5 g.

Tableau 15. Apports nutritionnels moyens consommés

	Calories (kcal)	Glucides (g)	Protéines (g)	Lipides (g)	Fibres (g)
Moyenne	629,9	82,7	34,3	18,0	9,9
Erreur type	17,6	2,3	1,2	1,0	0,5
Minimum	80,6	0,4	0,5	0,5	0
Maximum	1666,4	156,4	86,5	138,3	29,4

Concernant les apports énergétiques, il n'y a pas de différence par sexe ($p = 0,18$), par état pondéral ($p = 0,98$), en fonction de la pratique du sport ($0,26$) et la prise du tabac ($p = 0,15$). Cependant, les sujets stressés semblent avoir un apport énergétique plus élevé ($767,18 \pm 52,59$ kcal vs $616,9 \pm 18,4$ kcal, $p = 0,02$).

Nous avons constaté que les apports énergétiques sont positivement corrélés (Figure 54) avec la densité énergétique des plats ($Rho = 0,221$; $p = 0,001$). Egalement, une corrélation positive a été observée entre le DE et les apports lipidiques ($rho = 0,290$; $p < 0,001$).

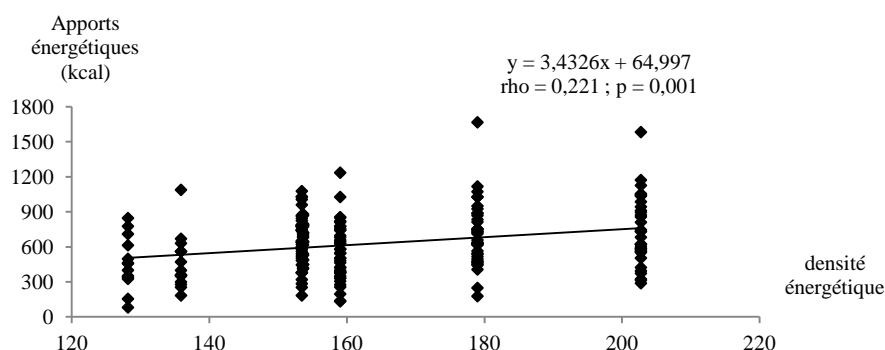


Figure 54. Distribution des apports énergétiques selon la densité énergétique des plats

1.4.FACTEURS INFLUENCANTS LA PRISE ALIMENTAIRE

1.4.1. Facteurs influençant les apports nutritionnels

1.4.1.1. Apports énergétiques et durée préprandiale

Rappelant que la durée préprandiale est celle séparant le repas de la prise alimentaire précédente. Les apports énergétiques sont plus élevés lorsque la durée préprandiale est élevée ($p < 0,001$). L'apport énergétique est de $377,5 \pm 64,3$ kcal pour une durée préprandiale de moins de 2 heures, puis augmente significativement ($p = 0,002$) à

617,1 ± 24,4 kcal pour une durée prandiale de 2 à 4 heures. Pour une durée supérieure à 4 heures, il augmente à 684,7 ± 25,2 kcal ($p = 135$) (Figure 55). Une corrélation positive entre les apports énergétiques et la durée préprandiale a été observée ($r = 0,271$; $p < 0,001$).

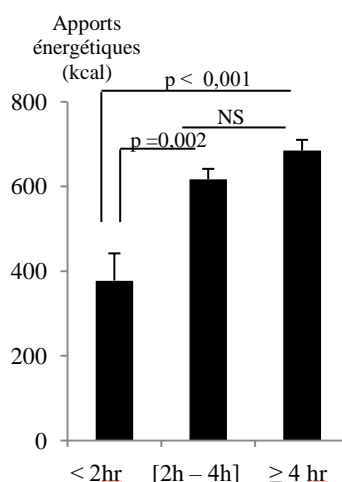


Figure 55. Apports énergétiques selon la durée préprandiale

1.4.1.2. Apports énergétiques selon les sensations subjectives de l'appétit

Les apports énergétiques sont significativement corrélés avec le score de l'appétit ($r = 0,34$; $p < 0,001$). Egalement, une corrélation positive a été observée avec les scores de la faim ($r = 0,293$; $p < 0,001$), de l'envie de manger ($r = 0,281$; $p < 0,001$), de la consommation prospective ($r = 0,225$; $p < 0,01$). Par contre, aucune relation n'a été observée avec la sensation de plénitude gastrique ($r = - 0,135$; $p = 0,053$).

Tenant compte des catégories hautes ($EVA > 50$) et basses ($EVA \leq 50$) des sensations subjectives de l'appétit, nous avons observé que, hormis les sensations de la plénitude gastrique ($p = 0,506$), les apports énergétiques sont plus élevés dans la catégorie des hautes sensations (Tableau 16).

Tableau 16. Apports énergétiques (kcal) selon les sensations subjectives d'appétit

Sensations	Hautes	Basses	p
faim	682,1 ± 21,8	509,7 ± 23,7	< 0,001
envie de manger	692,9 ± 22,1	513,4 ± 24,1	< 0,001
consommation prospective	665,7 ± 21,3	539,5 ± 28,0	0,001
plénitude gastrique	682,3 ± 70,4	627,3 ± 18,2	0,506
Score d'appétit	661,5 ± 19,5	484,0 ± 32,1	< 0,001

1.4.1.3. Apports énergétiques et importance du repas

L'importance accordée à la prise du déjeuner semble un élément déterminant de la taille de la prise alimentaire. Nous avons observé que les apports énergétiques sont significativement supérieurs chez les sujets qui accordent plus d'importance au déjeuner que ceux qui considèrent le déjeuner moins important dans la ration journalière ($701,1 \pm 24,8$ kcal vs $367,6 \pm 51,8$ kcal ; $p < 0,001$) (Figure 56).

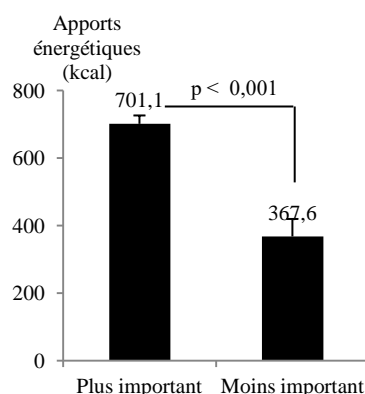


Figure 56. Apports énergétiques selon l'importance du repas

1.4.1.4. Apports nutritionnels selon les plats servis

Chez nos sujets, il semble que la préférence du plat servi n'a pas d'influence sur le niveau des apports énergétiques ($p > 0,280$). Par contre, les sujets ayant l'habitude de consommer le plat servi ont des apports énergétiques plus élevés que ceux n'ayant pas l'habitude de le consommer ($643,9 \pm 18,6$ kcal vs $511,6 \pm 49,3$ kcal respectivement ; $p = 0,021$) (Tableau 17).

Tableau 17. Apports énergétiques selon l'habitude et la préférence de consommation du plat

		Apports énergétiques (kcal)	<i>p</i>
Habitude de consommation	Oui	$643,9 \pm 18,6$	0,021
	Non	$511,6 \pm 49,3$	
Préférence du plat	Préféré	$654,3 \pm 32,5$	0,280
	Non préféré	$615,0 \pm 20,3$	

Le tableau 18 présente les apports nutritionnels moyens selon les plats servis. Les apports énergétiques les plus élevés sont observés ($734,9 \pm 48,7$ kcal) lors de la prise du plat n°3 (salade variée + rfiiss + poulet + l'ben + banane + pain). Par contre, les apports les plus faibles ($454,1 \pm 58,3$ kcal) sont observés lors de la prise du plat n°5 (salade variée + Tlilti + thon + pomme + pain).

Tableau 18. Apports nutritionnels moyens selon les plats servis

Apports Plats	Energie (kcal)	Glucides (g)	Protéines (g)	Lipides (g)	Fibres (g)
Plat n°1	658,1 ± 33,2	87,1 ± 4,2	32,4 ± 2,2	20,0 ± 1,4	10,4 ± 0,9
Plat n°2	704,7 ± 45,3	99,2 ± 5,9	33,2 ± 2,3	19,5 ± 3,5	13,6 ± 1,1
Plat n°3	734,9 ± 48,7	71,8 ± 5,8	52,3 ± 4,2	26,5 ± 2,7	7,3 ± 1,1
Plat n°4	551,4 ± 37,7	75,9 ± 5,2	28,3 ± 2,2	15,0 ± 1,4	6,9 ± 1,0
Plat n°5	454,1 ± 58,3	62,7 ± 8,1	30,5 ± 3,4	9,0 ± 1,9	5,7 ± 0,6
Plat n°6	645,9 ± 29,5	94,0 ± 4,5	33,4 ± 1,7	15,2 ± 1,3	14,2 ± 1,5
Plat n°7	461,9 ± 63,1	74,6 ± 8,9	19,9 ± 3,4	9,3 ± 2,0	11,6 ± 2,6
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Composition des plats :

Plat 1 : Spaghettis + fromage+pomme ;

Plat 2 : Pois-chiches+cachir+yaourt ;

Plat 3 : Rfiss/l'ben+poulet+banane ;

Plat 4 : Macaroni+viande hachée+yaourt ;

Plat 5 : Tlilti+thon+pomme ;

Plat 6 : Couscous avec légumes+viande+boisson

Plat 7 : Lentille+omelette+orange.

Nous n'avons observé aucune différence d'apports énergétiques entre les cinq jours semaines et les deux jours de week-end (640,4 ± 20,2 kcal vs 581,3 ± 32,3 kcal, p = 201). Tenant compte de la forme physique du plat de résistance, aucune différence d'apports énergétique n'a été observée entre la consommation de plats constitués de soupes de légumineuses ou de pâtes alimentaires (641,6 ± 40,0 kcal vs 626,2 ± 19,5 kcal ; p = 0,711) (Tableau 19).

Tableau 19. Apports énergétiques selon le plat de résistance et le jour de consommation

		Apports énergétiques (kcal)	p
Jours	Semaine	640,4 ± 20,2	0,201
	Week-end	581,3 ± 32,3	
Type de plat de résistance	soupes de légumineuses	641,6 ± 40,0	0,711
	pâtes (traditionnelles et industrielles)	626,2 ± 19,5	

1.4.1.5. Apports nutritionnels selon la palatabilité des plats

Les apports énergétiques moyens chez les sujets considérant le plat servi et le plat de résistance agréable sont significativement supérieurs de ceux des sujets qui les considèrent moins agréables (p = 0,019 ; p = 0,007 respectivement). La même observation est observée pour les apports lipidiques moyens. Cependant, aucune différence significative n'a été constatée pour les apports glucidiques et protéiques (Tableau 20).

Tableau 20. Apports nutritionnels selon l'agréabilité du plat servi

		Calories (kcal)	Glucides (g)	Protéines (g)	Lipides (g)
Tout le plat	Agréable	661,4 ± 23,7	84,3 ± 3,1	36,1 ± 1,7	20,0 ± 1,5
	Moins agréable	590,2 ± 25,9	80,8 ± 3,5	32,0 ± 1,7	15,5 ± 0,9
	p	0,045	0,444	0,098	0,019
Plat de résistance	Agréable	675,3 ± 24,9	86,4 ± 3,1	36,4 ± 1,8	20,5 ± 1,6
	Moins agréable	580,0 ± 24,1	78,7 ± 3,3	31,9 ± 1,7	15,3 ± 0,9
	p	< 0,01	0,093	0,073	0,007

1.4.1.6. Apports nutritionnels selon le nombre de constituants du repas consommés

Selon le nombre de constituants du repas, les apports nutritionnels augmentent lorsque le nombre de constituants consommés est élevé (Tableau 21).

Tableau 21. Apports nutritionnels moyens selon le nombre de constituants consommés

Constituants	Energie (kcal)	Glucides (g)	Protéines (g)	Lipides (g)	Fibres (g)
3 constituants	279,8 ± 14,7	39,1 ± 2,2	14,5 ± 1,4	7,3 ± 0,9	3,3 ± 0,3
4 constituants	566,5 ± 21,9	71,5 ± 2,8	33,9 ± 2,6	16,1 ± 1,2	5,5 ± 0,5
5 constituants	754,4 ± 20,1	99,9 ± 2,6	39,7 ± 1,4	21,8 ± 1,4	13,9 ± 0,6
<i>p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

1.4.1.7. Apports énergétiques selon la présence de convives

Il n'existe aucune différence d'apports énergétiques entre les sujets qui prenaient le repas seul et ceux qui le prenaient en présence de convives (631,2 ± 19,2 kcal vs 620,4 ± 43,3 kcal, $p > 0,05$) (Figure 57). De même, les apports énergétiques ne sont pas corrélés avec le nombre de convives ($r = 0,059$; $p = 0,400$).

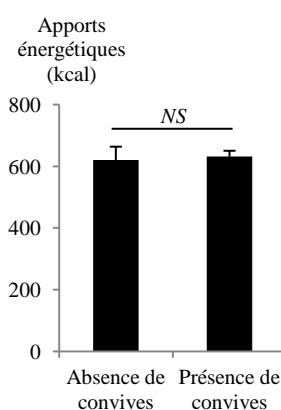


Figure 57. Distribution des apports énergétiques selon la présence de convives

1.4.1.8. Apports énergétiques selon la durée du repas

La figure 58 présente les apports énergétiques selon la durée du repas. Les apports énergétiques augmentent avec la durée de la prise alimentaire ($p = 0,044$). Ils sont de 542,9 ± 39,5 kcal chez les sujets ayant pris leur déjeuner en moins de 10 minutes, puis augmentent significativement ($p = 0,02$) à 648,1 ± 20,9 kcal pour une durée de 10 à 20 minutes et se stabilisent autour de 679,6 ± 51,3 kcal pour une durée dépassant 20 minutes.

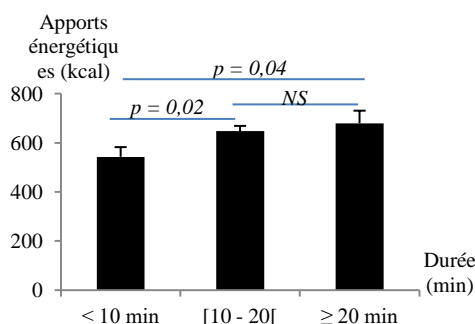


Figure 58. Apports énergétiques moyens selon la durée de la prise alimentaire

1.4.2. Facteurs influençant la durée prandiale

1.4.2.1. Durée de la prise alimentaire selon les plats servis

Nous avons observé que la durée de prise du déjeuner diffère significativement d'un plat à un autre. Les durées les plus élevées sont observées pour le plat n°6 ($16,3 \pm 1,0$ min) et le plat n°7 ($15,1 \pm 1,3$ min), qui correspondent aux jours de week-end (vendredi et samedi) (Tableau 22). Par contre, aucune différence significative n'est observée entre les jours de semaine.

Tableau 22. Durée de la prise du déjeuner selon le plat servi

Plat n°	Jour	Composition du repas	Durée (min)	p
1	Dimanche	Spaghettis + fromage+pomme	$11,7 \pm 0,6$	0,001
2	Lundi	Pois-chiches+cachir+yaourt	$13,5 \pm 0,6$	
3	Mardi	Rfiss/l'ben+poulet+banane	$12,7 \pm 0,7$	
4	Mercredi	Macaroni+viande hachée+yaourt	$12,6 \pm 0,8$	
5	Jeudi	Tlitli+thon+pomme	$11,9 \pm 0,9$	
6	Vendredi	Couscous avec légumes+viande+boisson	$16,3 \pm 1,0$	
7	Samedi	Lentille+omelette+orange	$15,2 \pm 1,3$	

1.4.2.2. Durée de la prise alimentaire selon la préférence du plat servi

Selon la préférence du plat servi, nous n'avons observé aucune différence par rapport à la durée de la prise du repas que ce soit le plat est préféré ou non préféré par des sujets ($12,9 \pm 0,5$ min vs $13,2 \pm 0,4$ min ; $p = 0,653$) (Figure 59).

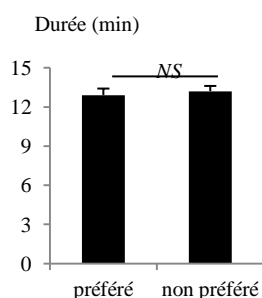


Figure 59. Durée de la prise alimentaire selon la préférence du plat servi

1.4.2.3. Durée de la prise alimentaire selon la présence de convives

La durée de la prise du repas n'est pas influencée par la présence et le nombre de convives. Aucune différence de durée de prise du repas n'a été observée entre les sujets qui ont pris leur repas seul et ceux qui l'ont pris avec d'autres personnes ($12,1 \pm 0,6$ min vs $13,2 \pm 0,3$; $p = 0,239$) (Figure 60).

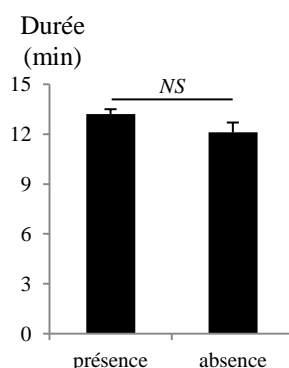


Figure 60. Durée de la prise alimentaire selon la présence de convives

1.4.3. Facteurs influençant le rassasiement

1.4.3.1. Sensations subjectives du rassasiement et apports nutritionnels

Le tableau 23 présente les corrélations entre les apports nutritionnels et les scores des sensations subjectives du rassasiement. Concernant les sensations du plaisir gustatif, une corrélation est observée avec les apports caloriques ($r = 0,309$; $p < 0,001$) protéiques ($r = 0,333$; $p < 0,001$) et lipidiques ($r = 0,365$; $p < 0,001$). Le score de la plénitude gastrique est corrélé aux apports caloriques ($r = 0,170$; $p = 0,02$), glucidiques ($r = 0,236$; $p = 0,001$) et en fibres ($r = 0,317$; $p < 0,001$).

Tableau 23. Corrélation des apports nutritionnels aux scores subjectifs du rassasiement

Apports nutritionnels	Niveau du rassasiement		Plaisir gustatif		Plénitude gastrique	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Apports énergétiques	0,234	0,001	0,309	< 0,001	0,170	0,014
Apports glucidiques	0,180	0,049	0,172	0,099	0,236	0,001
Apports protéiques	0,359	< 0,001	0,333	< 0,001	0,113	0,105
Apports lipidiques	0,187	< 0,01	0,365	< 0,001	0,03	0,665
Apports en fibres	0,184	< 0,01	0,083	0,231	0,317	0,005

Tenant compte des catégories hautes ($EVA > 50$) et basses ($EVA \leq 50$) du score du niveau de rassasiement, nous avons observé que les apports nutritionnels (à l'exception des glucides) sont plus élevés dans la catégorie des hautes sensations (Tableau 24).

Pour le plaisir gustatif, les apports caloriques, protéiques et lipidiques sont plus

élevés dans la catégorie des hautes sensations. Concernant la plénitude gastrique, la différence est observée au niveau de l'apport en fibre.

Tableau 24. Apports nutritionnels selon les estimations subjectives du rassasiement

Estimations subjectives		Calories (kcal)	Glucides (g)	Protéines (g)	Lipides (g)	Fibres (g)
Niveau du Rassasiement	Basses	570,7 ± 30,7	82,1 ± 4,6	26,7 ± 1,6	15,1 ± 1,2	7,7 ± 0,9
	Hautes	647,2 ± 20,8	82,9 ± 2,7	36,5 ± 1,5	18,9 ± 1,2	10,6 ± 0,6
	p	0,070	0,880	0,001	0,097	0,013
Plaisir gustatif	Basses	561,8 ± 25,6	80,0 ± 3,7	29,6 ± 1,7	13,7 ± 0,9	9,2 ± 0,7
	Hautes	684,0 ± 23,1	84,9 ± 2,9	38,0 ± 1,7	21,4 ± 1,5	10,5 ± 0,7
	p	0,001	0,296	0,001	< 0,001	0,202
Plénitude gastrique	Basses	602,3 ± 32,2	77,1 ± 5,0	32,8 ± 2,1	18,1 ± 1,4	7,4 ± 0,7
	Hautes	641,6 ± 21,1	85,1 ± 2,5	34,9 ± 1,5	18,0 ± 1,2	11,0 ± 0,6
	p	0,309	0,110	0,452	0,957	0,001

En ce qui concerne la densité énergétique, une corrélation positive a été observée avec les scores des sensations subjectives du rassasiement ($Rho = 0,159$; $p = 0,02$). Inversement, les scores des sensations de la plénitude gastrique sont négativement corrélés avec la densité énergétique ($Rho = -0,176$; $p = 0,01$). Par contre, aucune association n'a été observée entre la densité énergétique et le plaisir gustatif procuré par le repas (Tableau 25).

Tableau 25. Corrélation des scores subjectifs du rassasiement à la densité énergétique

Sensations subjectives	<i>Rho</i>	<i>p</i>
Niveau du rassasiement	0,159	0,022
Plaisir gustatif	0,103	0,138
Plénitude gastrique	-0,176	0,011

1.4.3.2. Sensations subjectives du rassasiement et constituants du repas consommés

Les estimations des sensations subjectives de rassasiement, du plaisir gustatif et de la plénitude gastrique, sont positivement corrélées avec le nombre de constituants ingérés (Tableau 26).

Tableau 26. Corrélation des scores subjectifs du rassasiement au nombre de constituants ingérés

Sensations subjectives	<i>Rho</i>	<i>p</i>
Rassasiement	0,239	0,001
Plaisir gustatif	0,146	0,035
Plénitude gastrique	0,176	0,011

1.4.3.3. Sensations subjectives du rassasiement selon l'agrément des repas

Le tableau 27 présente les scores des sensations subjectives du rassasiement en fonction de l'agrément des plats. Seule la sensation du plaisir gustatif est influencée par l'agrément du plat ($p = 0,038$) et celle du plat de résistance ($p = 0,03$).

Tableau 27. Scores de sensations subjectives du rassasiement selon l'agrément du repas servi

Agrément des plats		Rassasiement	Plaisir gustatif	Plénitude gastrique
Tout le plat	Agréable	70,7 ± 2,3	57,2 ± 2,0	60,6 ± 2,3
	Moins agréable	65,4 ± 2,7	51,4 ± 1,8	64,4 ± 2,5
	<i>p</i>	0,132	0,038	0,265
Plat de résistance	Agréable	70,5 ± 2,4	57,5 ± 2,1	62,9 ± 2,4
	Moins agréable	66,0 ± 2,5	51,4 ± 1,7	61,6 ± 2,4
	<i>p</i>	0,196	0,029	0,686

1.4.4. Facteurs influençant la durée postprandiale

1.4.4.1. Sensations subjectives du rassasiement et durée postprandiale

La durée postprandiale est positivement corrélée avec les scores des sensations subjectives du rassasiement ($r = 0,260$; $p < 0,001$) et du plaisir gustatif ($r = 0,210$; $p = 0,002$), mais pas avec celles de la plénitude gastrique (Tableau 28).

Tableau 28. Corrélation des scores subjectifs du rassasiement à la durée postprandiale

Sensations subjectives	<i>r</i>	<i>p</i>
Niveau du rassasiement	0,260	< 0,001
Plaisir gustatif	0,210	0,002
Plénitude gastrique	0,065	0,349

1.4.4.2. Durée postprandiale selon les apports nutritionnels et la densité énergétique

La durée postprandiale est positivement corrélée avec tous les apports nutritionnels du repas. Egalement, la durée postprandiale est positivement corrélée à la densité énergétique des repas ($Rho = 0,20$; $p = 0,004$). Plus la densité énergétique est élevée, plus la durée postprandiale est prolongée (Figure 61).

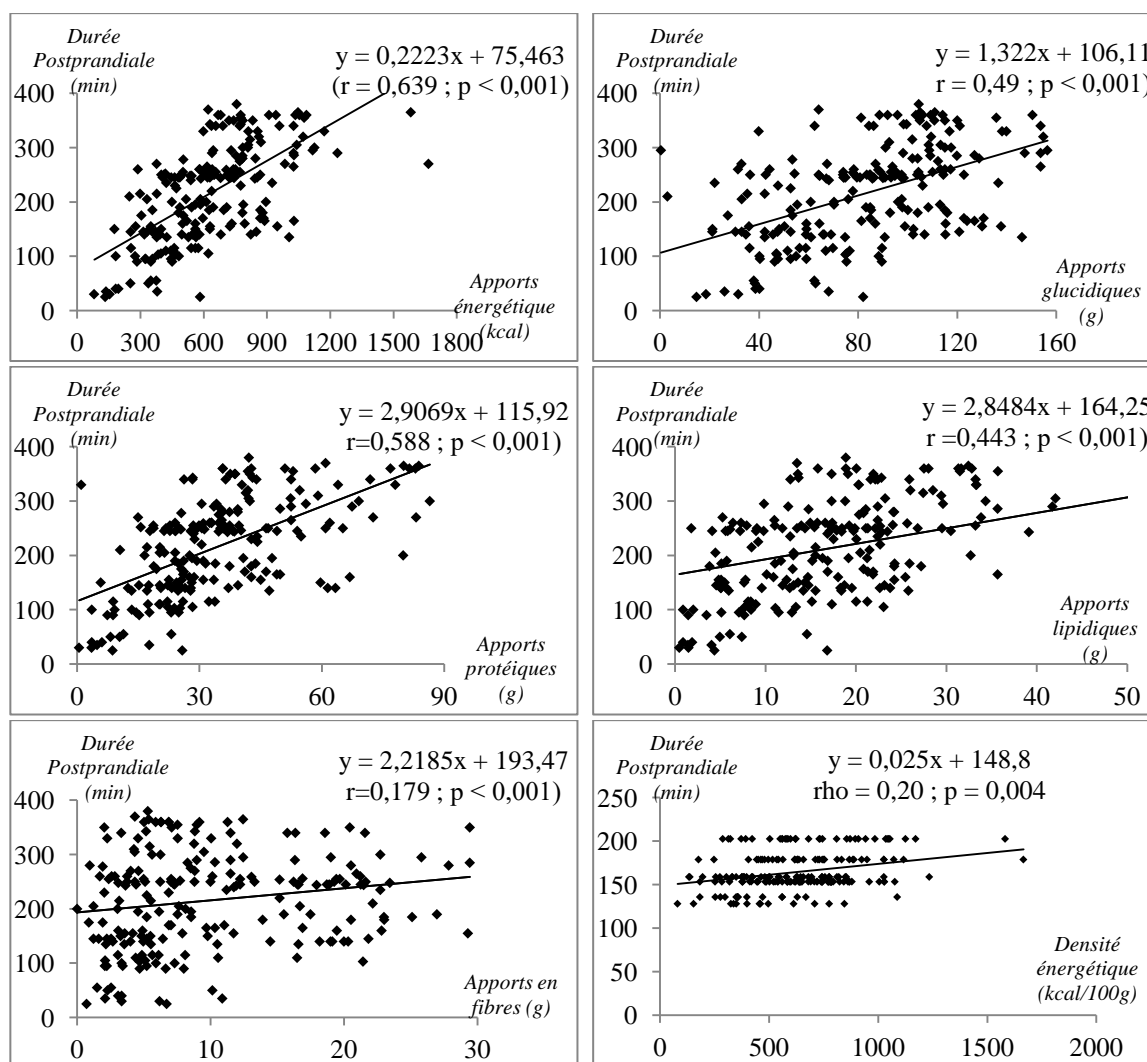


Figure 61. Durée postprandiale selon les apports nutritionnels et la densité nutritionnelle

2. IMPLICATION DU TGR5 DANS LES PRÉFÉRENCES ALIMENTAIRES ET L'OBÉSITÉ

2.1. Composition nutritionnelle et profil en acides gras des régimes

L'estimation de la composition nutritionnelle des régimes alimentaires utilisés : ND (*normal diet*) et HFD (*High fat diet*) est présentée dans le tableau 29. Les lipides représentent 13,5 % de l'énergie totale fournie par le régime ND, et 60 % de l'énergie totale fournie par le régime hyperlipidique (HFD). Les glucides et les protéines représentent respectivement 61,3 % et 25,2 % de l'énergie totale fournie par le régime ND. Par contre, dans le cas du régime HFD, ils représentent respectivement 28,3 % et 11,7 % de l'énergie totale.

Tableau 29. Composition nutritionnelle des régimes ND et HFD

Nutriments	<i>Normal diet (ND)</i>			<i>High-fat diet (HFD)</i>		
	g	Kcal	% AET	g	Kcal	% AET
Glucides	52,0	208,0	61,3	36,1	144,6	28,3
Protéines	21,4	85,6	25,2	14,9	59,5	11,7
Lipides	5,1	45,9	13,5	34,0	306,2	60,0
Fibres	4,0	/	/	2,8	/	/
Minéraux & vitamines	5,4	/	/	3,8	/	/
Eau	12,1	/	/	8,4	/	/
Total	100,0	339,5	100,0	100,0	510,3	100,0

AET : Apport énergétique total

L'analyse du profil lipidique montre que le régime standard (ND) est plus riche en acides gras polyinsaturés (AGPI : 54,8 %) et moins riche en acides gras saturés (AGS : 18,8 %). Inversement, le régime hyperlipidique (HFD) est plus riche en AGS (45,9 %), particulièrement l'acide palmitique (C16:0 à 40,4 %) et moins riche en AGPI (14,1 %). Le rapport AGPI/AGS de l'ordre de 2,9 dans le cas du régime ND est plus élevé que celui et du régime HFD de 0,3 (Tableau 30).

Tableau 30. Composition en acides gras des régimes ND et HFD.

Acides gras	Régime ND	Régime HFD
AGS	18,8	45,9
C14:0	0,1	0,9
C16:0	14,3	40,4
C18:0	3,1	3,9
C20:0	0,4	0,4
C22:0	0,7	0,1
C24:0	0,2	0,1
AGMI	26,4	40,0
C18:1	26,1	39,8
C20:1	0,3	0,3
C22:1 n-9	0,02	0,02
AGPI	54,8	14,1
C18:2 n-6	51,4	13,4
C18:3 n-3	3,4	0,7
Somme	100	100
AGPI/AGS	2,9	0,3

Abbréviations : ND : *Normal diet* ou régime standard ; HFD : *High fat diet* ou régime hyperlipidique ; AGS: Acides gras saturés ; AGMI : Acides gras monoinsaturés ; AGPI : Acides gras polyinsaturés

2.2. Évolution du poids des souris

Le poids initial moyen des souris, était homogène entre les WT ($27,0 \pm 0,2$ g) et les TGR5^{-/-} ($27,0 \pm 0,3$ g). Par la suite, les souris maintenues sous régime HFD ont gagné du poids d'une façon continue en fonction du temps. Leur poids est devenu significativement supérieur à celui des souris maintenues sous régime ND, à partir de la troisième semaine pour les TGR5^{-/-} et de la cinquième semaine pour les WT. Nous avons constaté qu'à partir de la quatrième semaine, les souris TGR5^{-/-} nourries avec le régime HFD présentaient un gain de poids significativement plus élevé que les souris WT nourries avec le même régime ($p < 0,001$). Après les 20 semaines, le poids moyen des souris nourries avec le régime HFD est de l'ordre de $34,9 \pm 1,2$ g chez les WT et de l'ordre de $43,8 \pm 2,0$ g chez les TGR5^{-/-} ($p < 0,01$). Cependant, aucune différence significative n'a été observée entre les poids des souris WT et TGR5^{-/-} maintenues sous régime ND (Figure 62).

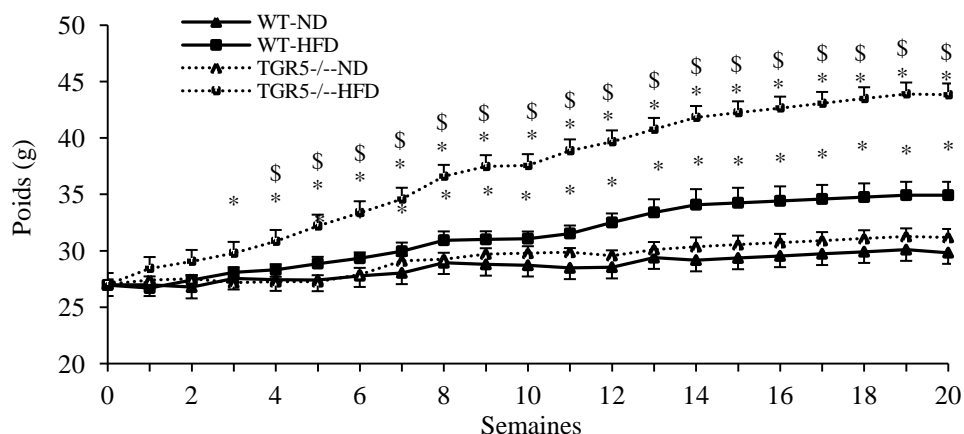


Figure 62. Evolution du poids de souris

* représente la comparaison entre les souris nourries avec ND et HFD des deux souches ($p < 0,001$) ;

§ représente la comparaison entre les animaux WT nourris avec HFD et TGR5^{-/-} ($p < 0,01$)

2.3. Consommation alimentaire et énergétique

Les souris nourries avec le régime HFD ont présenté un apport alimentaire moindre que celui des souris nourries avec le régime ND. Par contre, l'apport énergétique était significativement plus important chez les souris nourries avec le régime HFD que celles nourries avec le régime ND. Sous régime ND, les souris WT et les souris TGR5^{-/-} n'ont présenté aucune différence d'apport alimentaire totale ou énergétique. Par contre, sous régime HFD, les souris TGR5^{-/-} ont présentées des apports alimentaires et énergétiques plus élevés comparés aux souris WT ($p < 0,05$) (Figure 63).

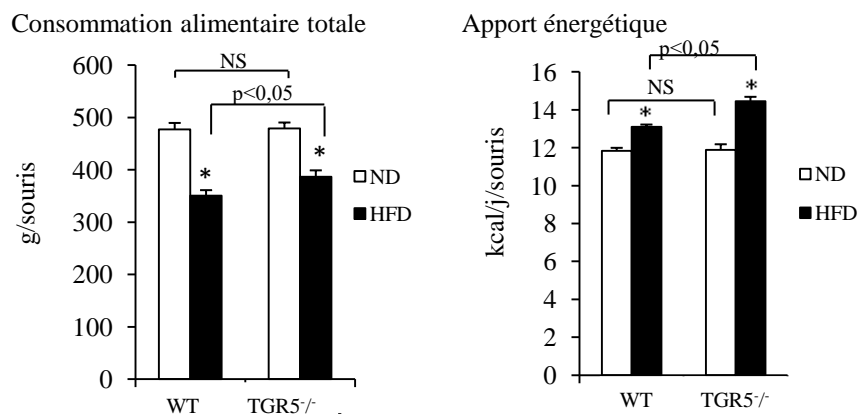


Figure 63. Consommation alimentaire et apports énergétiques

2.4. Analyse de la composition corporelle

L'analyse de la composition corporelle montre que les souris WT et TGR5^{-/-} nourries avec un régime HFD ont significativement ($p < 0,001$) plus de masse grasse que celles nourries avec le régime ND. En régime HFD, la masse grasse a été significativement plus importante chez les TGR5^{-/-} que chez les WT ($16,7 \pm 1,2$ g vs $10,5 \pm 1,1$ g ; $p < 0,001$). Par contre, en régime ND, aucune différence n'a été observée chez les deux types de souris (Figure 64). Concernant la masse maigre, aucune différence significative n'a été observée entre les différents groupes quel que soit le type de souris ou le régime alimentaire suivi (Figure 64). Pour la masse métabolique active (MMA), considérant le régime, aucune différence n'a été observée chez les WT. Par contre, elle est significativement plus importante chez les TGR5^{-/-} nourries avec le régime HFD ($p < 0,01$). En régime HFD, la MMA est significativement plus importante chez les TGR5 que chez les WT ($p < 0,01$). Par contre, en régime ND, aucune différence n'a été observée chez les deux types de souris (Figure 64).

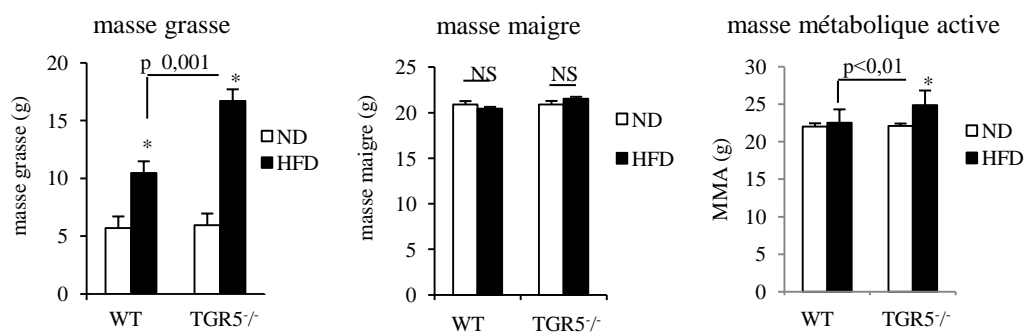


Figure 64. Analyse de la composition corporelle

2.5. Dépense énergétique et activité physique

Les résultats de surveillance de l'activité métabolique montrent que la dépense énergétique, exprimée sur la masse métabolique active, est significativement plus importante chez les souris nourries par le régime HFD que les souris nourries par le régime ND, que ce soit en période de jour ou de nuit. Quel que soit le régime, les TGR5^{-/-} présentaient une dépense énergétique totale plus faible que les WT ($p < 0,05$) (Figure 65).

L'activité physique totale (exprimée par la fréquence de rupture de faisceaux lumineux par seconde ; rfl/sec) n'est pas influencée par le type du régime suivi, mais il semble que les souris TGR5^{-/-} sont plus actives que les souris WT que ce soit en régime ND ($1,11 \pm 0,1$ rfl/sec vs $0,8 \pm 0,1$ rfl/sec ; $p < 0,05$) ou en régime HFD ($1,0 \pm 0,04$ rfl/sec vs $0,9 \pm 0,04$ rfl/sec ; $p < 0,05$) (Figure 65).

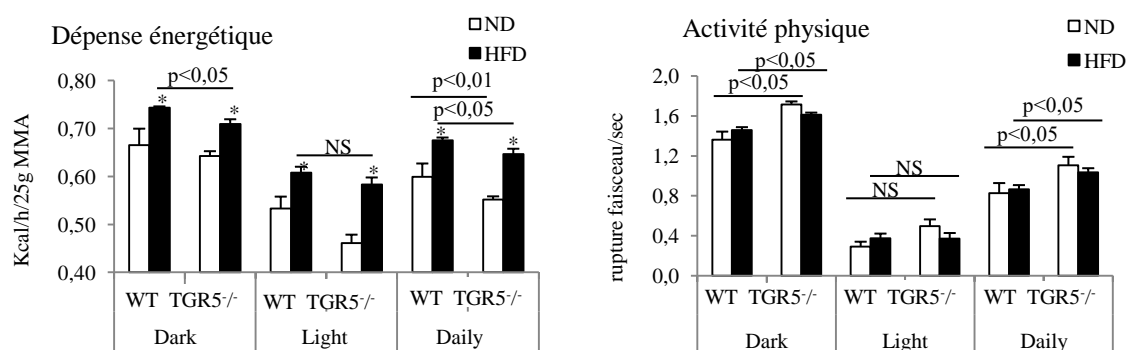


Figure 65. Dépense énergétique et activité physique

2.6. Glycémie, insulïnémie et indice HOMA-IR

Chez les deux types de souris, la glycémie basale était significativement plus élevée chez les souris obèses que les non-obèses ($p < 0,001$), et elle est plus élevée chez les TGR5^{-/-} que les WT nourries avec un même régime ($p < 0,05$). Il apparaît très clairement que les souris TGR5^{-/-} obèses sont plus hyperglycémiques que les WT obèses ($229,0 \pm 17,1$ mg/dL vs $180,0 \pm 9,3$ mg/dL ; $p < 0,05$) (Figure 66).

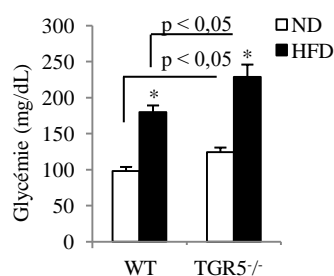


Figure 66. Glycémie basale

A partir de la courbe d'étalonnage pour le dosage de l'insuline, nous avons calculé les concentrations plasmatiques de l'insuline (exprimée en ng/mL). Les résultats présentés dans la figure 67 indiquent que le régime HFD a induit une hyperinsulinémie chez les WT ($1,4 \pm 0,5$ ng/mL) et les TGR5^{-/-} ($1,3 \pm 0,2$ ng/mL). Cependant, aucune différence n'a été observée entre les WT et les TGR5^{-/-} nourries avec un même régime.

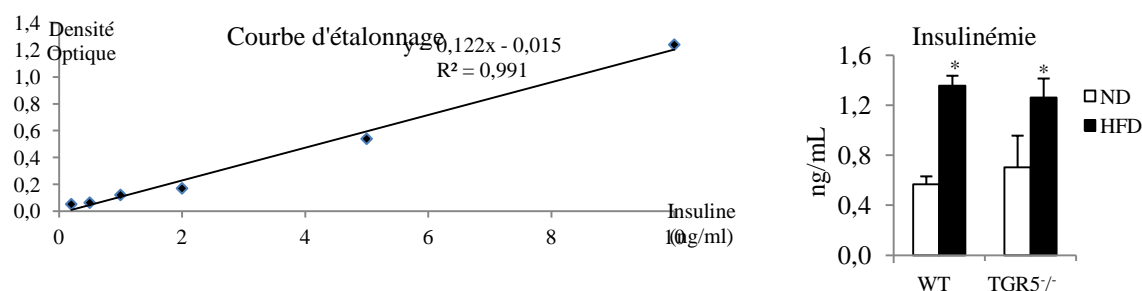


Figure 67. Dosage de l'insulinémie

L'insulinorésistance quantifiée par l'évaluation du modèle d'homéostasie de la résistance à l'insuline ou modèle HOMA-IR, montre que les souris TGR5^{-/-} étaient plus insulino-résistantes que les WT que ce soit en régime ND ($5,1 \pm 0,6$ vs $3,4 \pm 0,3$; $p < 0,05$) ou en régime HFD ($18,3 \pm 3,2$ vs $15,2 \pm 2,4$; $p < 0,05$) (Figure 68).

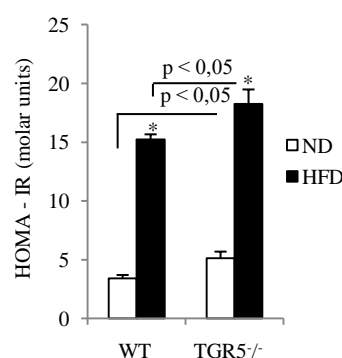


Figure 68. Indice HOMA – IR

2.7. Test de tolérance au glucose

En ce qui concerne le test de tolérance au glucose, les souris WT et TGR5^{-/-} nourries avec le régime HFD avaient des niveaux de glucose sanguin plus élevés que celles nourries avec le ND ($p < 0,01$) (Figure 69). A partir de 30 minutes après injection intrapéritonéale du glucose, une glycémie plus élevée est observée chez les souris TGR5^{-/-} comparées aux souris WT quel que soit le régime considéré ($p < 0,01$) (Figure 69).

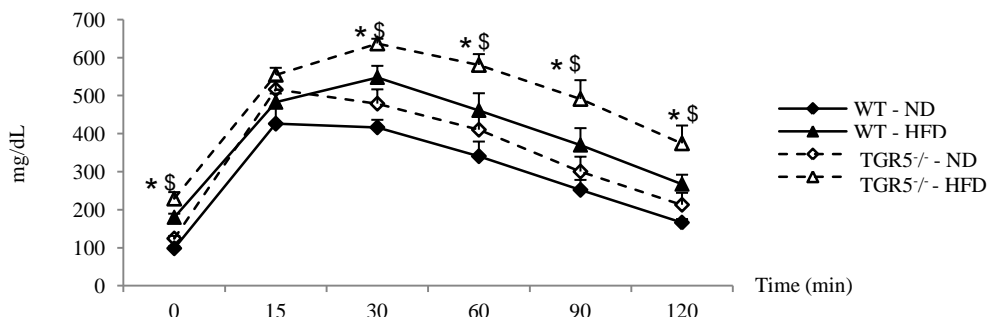


Figure 69. Glycémie durant le test de tolérance au glucose
 * représente la comparaison entre les souris nourries avec ND et HFD des deux souches ($p < 0,01$) ;
 § représente la comparaison entre les animaux WT nourris avec HFD et TGR5^{-/-} ($p < 0,01$)

2.8. Cholestérolémie et triglycéridémie

La cholestérolémie est significativement plus élevée chez les souris nourries par un régime HFD que celles nourries par un régime ND, que ce soit chez les WT ($154,1 \pm 8,3$ mg/dL vs $71,3 \pm 5,6$ mg/dL ; $p < 0,01$) ou chez les TGR5^{-/-} ($178,1 \pm 5,1$ mg/dL vs $97,0 \pm 5,6$ mg/dL ; $p < 0,01$). Pour un même régime, la cholestérolémie est plus élevée chez les souris TGR5^{-/-} que chez les souris WT ($p < 0,05$) (Figure 70).

Concernant la triglycéridémie, elle est plus élevée chez les souris obèses que les souris non-obèses chez les souris WT ($48,0 \pm 3,3$ mg/dL vs $19,3 \pm 3,7$ mg/dL ; $p < 0,001$) et les souris TGR5^{-/-} ($65,3 \pm 7,9$ mg/dL vs $34,2 \pm 4,0$ mg/dL ; $p < 0,001$). Aucune différence significative n'a été observée entre les souris WT et TGR5^{-/-} nourries avec le régime HFD. Cependant, sous régime ND, la triglycéridémie des souris TGR5^{-/-} est plus élevée que celle des souris WT ($p < 0,05$) (Figure 70).

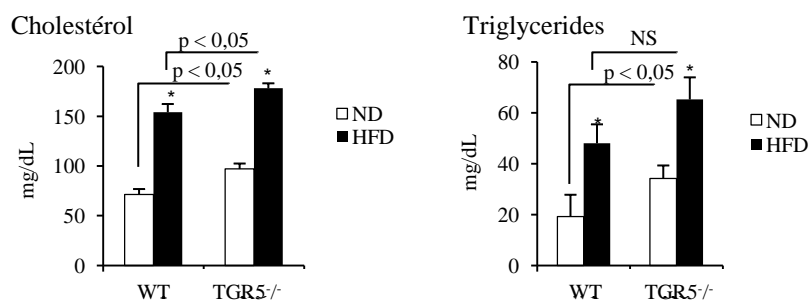


Figure 70. Taux plasmatiques en cholestérol et en triglycérides.

2.9. Poids du tissu hépatique et du tissu adipeux blanc

Les poids moyens du tissu hépatique et du tissu adipeux sont présentés dans la figure 71. Quel que soit le type de souris, le poids du tissu hépatique et celui du tissu adipeux sont plus élevés sous HFD que sous ND. Egalement, sous régime HFD, les souris

TGR5^{-/-} présentaient un poids plus élevé pour le tissu hépatique ($p < 0,05$) et pour le tissu adipeux blanc ($p < 0,05$).

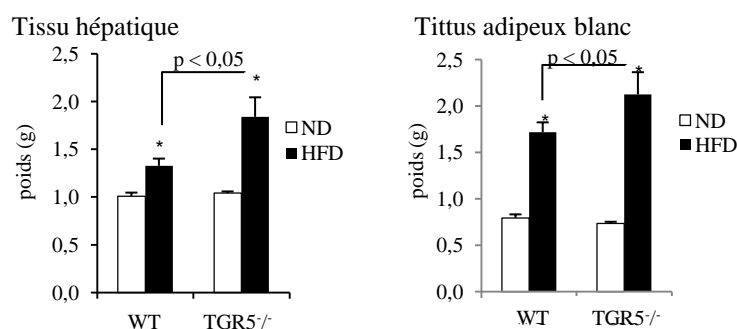


Figure 71. Poids du tissu hépatique et du tissu adipeux blanc.

2.10. Taux du cholestérol et des triglycérides hépatiques

L'analyse des concentrations hépatiques en cholestérol et en triglycérides, montre que le régime HFD a induit à des taux élevés de ces paramètres à la fois chez les souris WT et chez les souris TGR5^{-/-} ($p < 0,01$). Sous régime HFD, les souris TGR5^{-/-} comparés aux souris WT, présentaient des taux élevés de cholestérol ($8,8 \pm 0,8$ mg/g vs $5,6 \pm 0,7$ mg/g ; $p < 0,05$) et de triglycérides ($122,5 \pm 5,2$ mg/g vs $101,6 \pm 4,9$ mg/g ; $p < 0,05$). Par contre, en régime ND, aucune différence n'a été observée entre les WT et les TGR5^{-/-} (Figure 72).

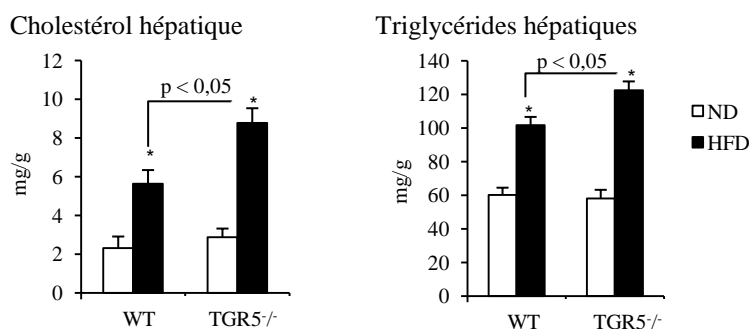


Figure 72. Concentrations hépatiques en cholestérol et en triglycérides

2.11. Analyse des coupes histologiques du foie

L'observation microscopique des coupes histologiques du tissu hépatique montre que les souris TGR5^{-/-} obèses présentaient une stéatose hépatique plus marquée que les souris WT obèses (Figure 73). La coloration à l'HES, a montré que les deux souches de souris obèses ont développé une stéatose hépatique caractérisée par une accumulation excessive de gouttelettes lipidiques dans les hépatocytes. La stéatose chez les souris WT obèses s'est produite sous la forme de vacuoles microvésiculaires, caractérisées par de

petites vacuoles rondes et claires dans le cytoplasme des hépatocytes. Cependant, les hépatocytes de souris $TGR5^{-/-}$ obèses contenaient de grandes vacuoles rondes et claires (stéatose macro-vésiculaire). La coloration à l'huile Red-O pour les lipides neutres a montré que la HFD augmentait considérablement l'accumulation de lipides dans le foie des souris $TGR5^{-/-}$.

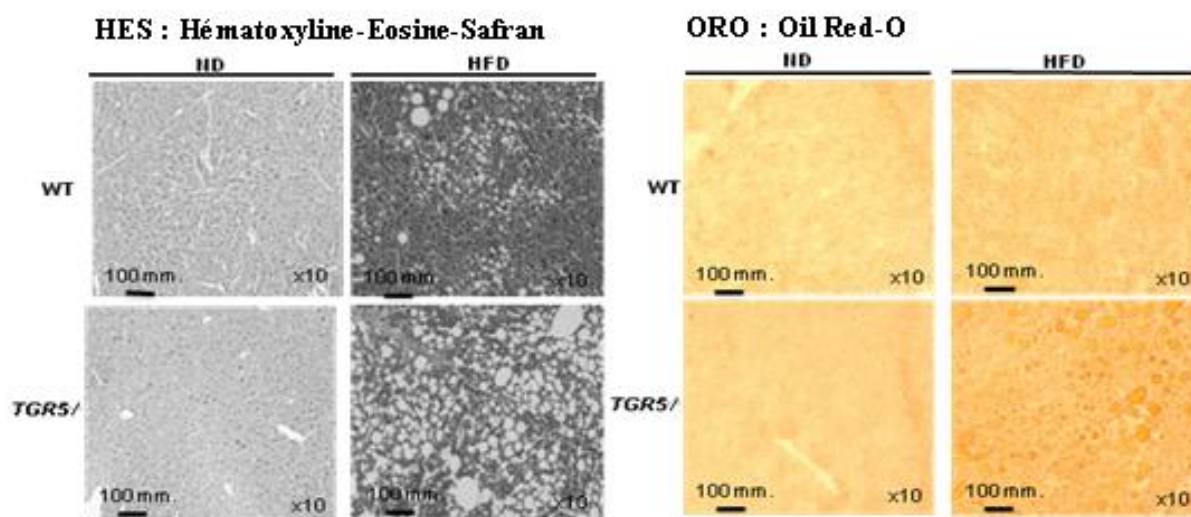


Figure 73. Coupes histologiques hépatiques obtenues par coloration à l'HES et à l'ORO.

2.12. Profil en acides gras du tissu hépatique

L'analyse du profil en acides gras (exprimés en % d'acides gras totaux) du tissu hépatique est présentée dans le tableau 31. Le régime HFD a induit une augmentation significative ($p < 0,001$) du taux d'acides gras saturés (AGS) et une diminution significative ($p < 0,05$) des acides gras monoinsaturés (AGMI) et aux acides gras polyinsaturés (AGPI) à la fois chez les souris WT et $TGR5^{-/-}$. L'acide palmitique (C16:0) est l'AGS le plus représenté le taux le plus élevé chez toutes les souris $TGR5^{-/-}$.

L'estimation de l'activité de l'enzyme stéaroyl-CoA désaturase 1 par le calcul des index $SCD1_{i1}$ (C16:1/C16:0) et $SCD1_{i2}$ (C18:1/C18:0) montre que le régime HFD a induit une diminution du premier index et une augmentation du second index chez les deux types de souris. L'index $SCD1_{i2}$ est significativement plus important chez les $TGR5^{-/-}$ obèses que les WT obèses ($13,1 \pm 0,7$ vs $10,0 \pm 0,3$; $p < 0,05$).

Tableau 31. Composition en acide gras du tissu hépatique, exprimée en pourcentage

Acides gras	WT-ND ^a	WT-HFD ^b	TGR5 ^{-/-} -ND ^c	TGR5 ^{-/-} -HFD ^d	<i>p</i>
AGS	30,12 ± 0,66	35,50 ± 2,97	28,22 ± 1,00	33,69 ± 1,15	a:b (0,001) ; c:d (0,001)
14:0	0,58 ± 0,13	0,39 ± 0,04	0,60 ± 0,05	0,41 ± 0,08	a:b (0,05) ; c:d (0,05)
16:0	25,15 ± 0,56	31,61 ± 3,11	23,90 ± 0,45	29,76 ± 1,16	a:b (0,05) ; c:d (0,001) ; a:c (0,05)
18:0	4,29 ± 0,28	3,40 ± 0,30	3,60 ± 1,18	3,42 ± 0,46	a:b (0,05)
20:0	0,11 ± 0,03	0,10 ± 0,03	0,12 ± 0,02	0,11 ± 0,04	NS
AGMI	40,81 ± 1,10	36,30 ± 2,77	43,33 ± 2,14	42,95 ± 2,76	a:b (0,05) ; b:d (0,05)
16:1 (n-7)	7,59 ± 0,18	3,41 ± 0,42	6,81 ± 0,70	4,21 ± 0,63	a:b (0,001) ; c:d (0,01)
18:1 (n-9)	32,53 ± 1,00	32,47 ± 1,32	35,80 ± 1,89	38,66 ± 1,01	b:d (0,05)
20:1 (n-9)	0,69 ± 0,09	0,42 ± 0,08	0,72 ± 0,15	0,69 ± 0,15	a:b (0,05)
AGPI	29,07 ± 0,74	28,20 ± 3,38	28,45 ± 1,65	23,36 ± 1,93	c:d (0,05) ; b:d (0,05)
18:2 (n-6)	14,43 ± 1,14	17,70 ± 3,14	13,41 ± 1,05	14,13 ± 0,85	NS
18:3 (n-3)	0,39 ± 0,05	0,29 ± 0,01	0,26 ± 0,03	0,26 ± 0,03	NS
20:2 (n-6)	0,23 ± 0,09	0,10 ± 0,05	0,29 ± 0,09	0,20 ± 0,06	NS
20:3 (n-6)	0,73 ± 0,09	0,55 ± 0,05	0,98 ± 0,08	0,62 ± 0,05	a:b (0,05) ; c:d (0,001) ; a:c (0,05)
20:4 (n-6)	6,27 ± 0,45	4,33 ± 0,41	7,02 ± 0,84	3,89 ± 0,65	a:b (0,001) ; c:d (0,001)
20:5 (n-3)	0,18 ± 0,02	0,14 ± 0,01	0,15 ± 0,02	0,14 ± 0,05	a:b (0,05)
22:4 (n-6)	0,22 ± 0,02	0,21 ± 0,02	0,26 ± 0,03	0,20 ± 0,04	NS
22:5 (n-6)	0,25 ± 0,09	0,17 ± 0,03	0,30 ± 0,08	0,18 ± 0,05	NS
22:5 (n-3)	0,34 ± 0,03	0,33 ± 0,01	0,30 ± 0,04	0,26 ± 0,05	NS
22:6 (n-3)	5,70 ± 0,21	3,87 ± 0,44	5,52 ± 0,57	3,48 ± 0,61	a:b (0,001) ; c:d (0,05)
(n-6)/(n-3)	3,34 ± 0,14	5,21 ± 0,68	3,64 ± 0,24	5,10 ± 0,59	a:b (0,05) ; c:d (0,05)
SCD1-i1	0,30 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,29 ± 0,03	0,15 ± 0,03	a:b (0,001) ; c:d (0,001)
SCD1-i2	7,71 ± 0,49	10,01 ± 0,33	6,66 ± 0,75	13,10 ± 0,66	c:d (0,05) ; b:d (0,05)

Différents groupes comparés statistiquement comme suit : (a) vs (b), (c) vs (d), (a) vs (c), (b) vs (d).;

NS : différence non significative ; AGS: acides gras saturés ; AGMI : acides gras monoinsaturés ;

AGPI : acides gras polyinsaturés ; SCD1-i1: Stearoyl-CoA Desaturase1-Index 1; SCD1-i1 = C16:1/C16:0;
Stearoyl-CoA Desaturase-Index 2 = C18:1/C18:0.

2.13. Préférences alimentaires spontanées

L'étude du comportement alimentaire des souris, *via* le test de préférences alimentaires spontanées (ou test de double choix), montre que les souris WT et TGR5^{-/-} nourries en ND ou en HFD ont montré une préférence plus élevée pour la solution contenant du saccharose comparée à la solution témoin. La consommation de la solution de saccharose était plus élevée que celle de la solution contrôle (7 g/12 h vs 2 ; *p* < 0,001). Concernant les préférences des souris pour les solutions grasses, quel que soit le gras considéré (acide linoléique ou huile de colza), sous régime ND, les souris TGR5 et WT présentaient une préférence élevée pour le gras. Cependant, sous régime HFD, les souris WT présentaient des préférences plus basses pour le gras comparées à la solution contrôle, alors qu'aucune différence n'a été observée pour les souris TGR5^{-/-} (Figure 74).

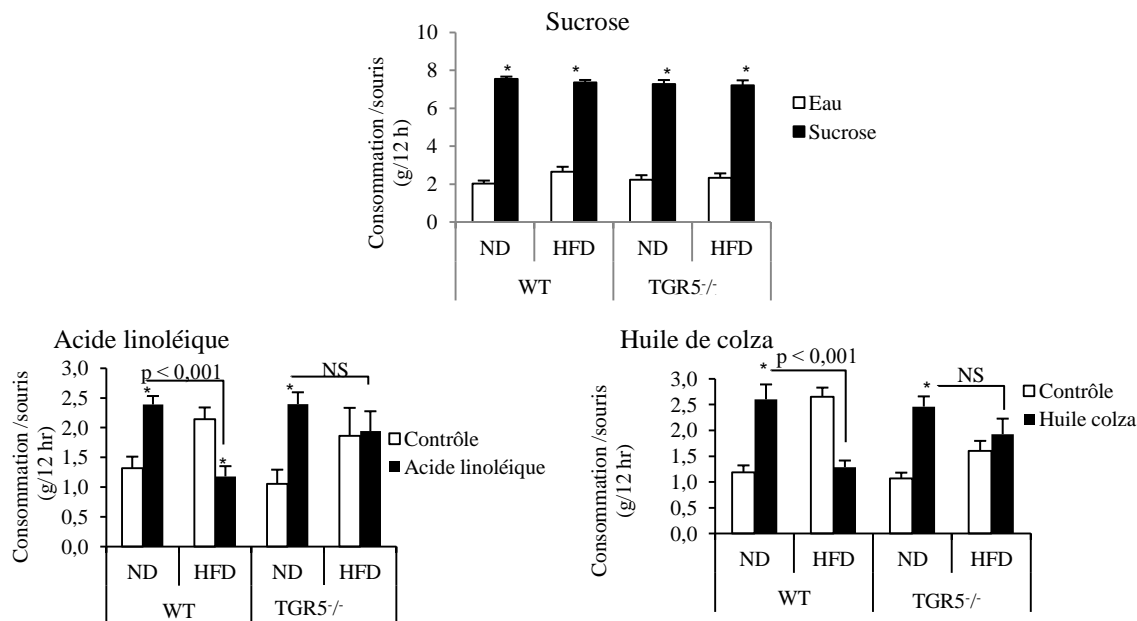


Figure 74. Préférences alimentaires spontanées du sucre et du gras

2.14. Signalisation calcique

Nous avons observé que l'acide linoléique (*linoleic acid* ; *LA*) a déclenché une augmentation de calcium intracellulaire $[Ca_2^+]_i$ dans les cellules gustatives extraites de papilles caliciformes de souris. Chez les souris WT, cette augmentation, exprimée par le ratio $\Delta F_{340}/F_{380}$, est plus importante dans le cas des cellules de souris nourries au régime ND que celles nourries au régime HFD ($0,44 \pm 0,02$ vs $0,39 \pm 0,02$; $p < 0,05$) (Figure 75A, C). Inversement, chez les souris TGR5^{-/-}, cette augmentation est plus importante dans le cas des cellules de souris nourries au HFD que celles nourries au ND ($0,49 \pm 0,01$ vs $0,29 \pm 0,02$; $p < 0,05$) (Figure 75B, C).

Il est intéressant de noter qu'en régime ND, la libération de $[Ca_2^+]_i$ par les cellules gustatives des souris TGR5^{-/-} était inférieure à celle des WT. Cependant, en régime HFD, la libération de $[Ca_2^+]_i$ par les cellules gustatives des souris TGR5^{-/-} était supérieure à celle des WT (Figure 75).

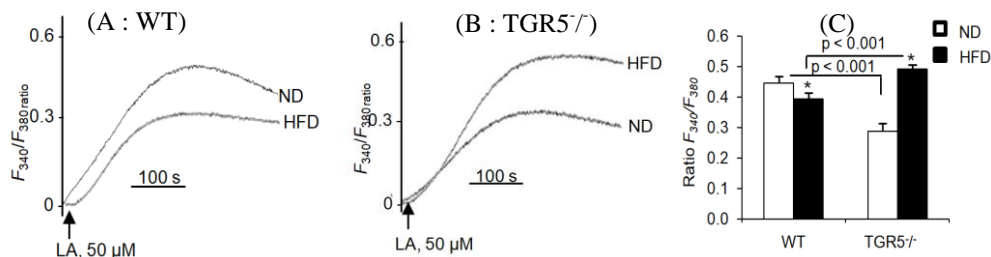


Figure 75. Signalisation calcique

2.15. Dosage du GLP-1 dans le sang et dans les cellules gustatives en culture

A partir de la courbe d'étalonnage pour le dosage du GLP-1, nous avons calculé les concentrations plasmatiques de cette hormone à la fois dans le plasma et dans le surnageant des cellules gustatives en culture. Nos résultats montrent que la concentration de GLP-1 circulant a été diminuée chez les souris *TGR5*^{-/-} comparées aux souris WT que ce soit en régime ND ($p < 0,05$) ou un régime HFD ($p < 0,05$) (Figure 76).

Concernant la libération du GLP-1 par les cellules gustatives incubées avec ou sans l'acide linoléique, nous avons observé qu'il n'y avait pas de différence dans la sécrétion de GLP-1 par les cellules gustatives des souris WT, qu'elles soient maintenues sous régime ND ou sous régime HFD. Par contre, chez les souris *TGR5*^{-/-}, l'alimentation HFD a induit une libération plus importante de GLP-1 que celle induite en régime ND ($p < 0,05$). Aussi, en régime ND, les cellules gustatives des souris WT avaient présenté une libération plus importante de GLP-1 que les *TGR5*^{-/-} ; alors qu'aucune différence significative n'a été observée en régime HFD (Figure 76).

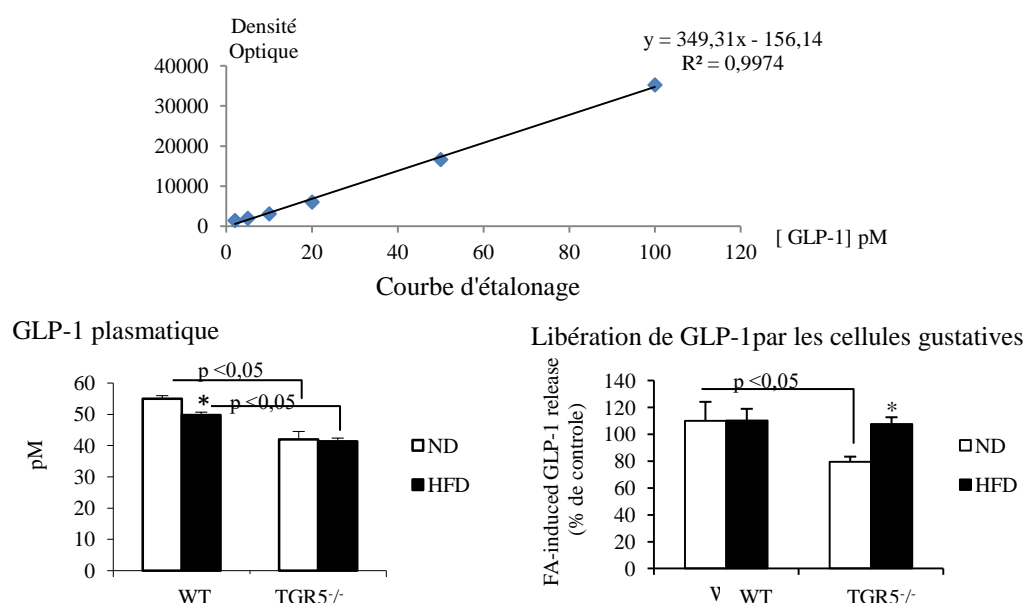


Figure 76. Concentration du GLP-1 dans le sang et dans les cellules gustatives en culture

2.16. Dosage du PYY dans le sang et dans les cellules gustatives en culture

La figure 77 présente les concentrations du PYY dans le sang et dans les cellules gustatives en culture. Nous n'avons observé aucune différence de concentration plasmatique de PYY chez les WT et les *TGR5*^{-/-} nourries au régime ND. Par contre, sous HFD, cette concentration est fortement diminuée chez les souris *TGR5*^{-/-} ($p < 0,05$). Chez les souris WT nourries sous régime ND, la libération de PYY dans les surnageants des

cellules en culture, isolées de papilles gustatives, induite par l'acide linoléique (LA) est moins élevée que celle du contrôle ($p < 0,01$). La même constatation est observée pour l'agoniste TGR5 (RO5527239) ($p < 0,001$).

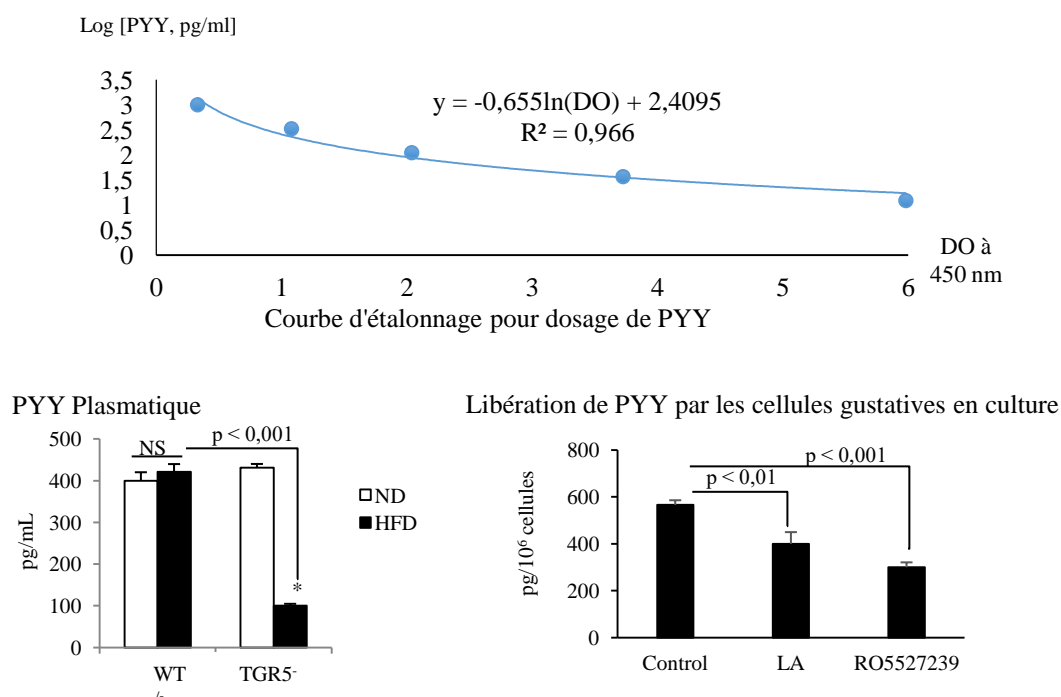


Figure 77. Dosage du PYY dans le sang et dans les cellules gustatives en culture

2.17. Expression des ARNm des gènes impliqués dans le métabolisme lipidique hépatique

L'étude RT-qPCR a montré que l'expression de l'ARNm des gènes impliqués dans le métabolisme des lipides hépatiques est modifiée chez les souris WT et TGR5^{-/-} (Figure 78). Pour le gène ACC1, les souris nourries au HFD avaient une expression plus faible d'ARNm que celle des souris nourries au ND à la fois chez les WT et les TGR5^{-/-}. Cependant, les souris TGR5^{-/-} présentaient une expression plus faible d'ARNm ACC1 que les souris WT nourries avec un même régime. Pour le gène FAS, le régime HFD a entraîné une augmentation de l'expression de l'ARNm du FAS chez les souris WT et une diminution chez les souris TGR5^{-/-}. Le régime HFD a augmenté l'expression de l'ARNm de PPAR α chez les souris WT et TGR5^{-/-} comparées aux souris nourries sous régime ND. Les niveaux d'ARNm de PPAR α hépatique sont significativement plus faibles chez les TGR5^{-/-} que les WT pour les deux régimes. L'ARNm hépatique de CPT1 β est plus exprimé chez les souris WT nourries par le régime HFD que celles nourries avec le régime ND. Une tendance inverse a été observée chez les souris TGR5^{-/-} où le HFD a diminué l'expression de l'ARNm de CPT1 β . Le régime HFD a augmenté l'expression de l'ARNm de SREBP

chez les souris WT et $TGR5^{-/-}$ que chez les souris nourries avec le régime ND. Les souris nourries au HFD avaient une expression plus élevée d'ARNm du gène SCD1 que les souris nourries au ND à la fois chez les WT et les $TGR5^{-/-}$. Cependant, en régime HFD, les souris $TGR5^{-/-}$ présentaient une expression plus élevée d'ARNm SCD1 que les souris WT.

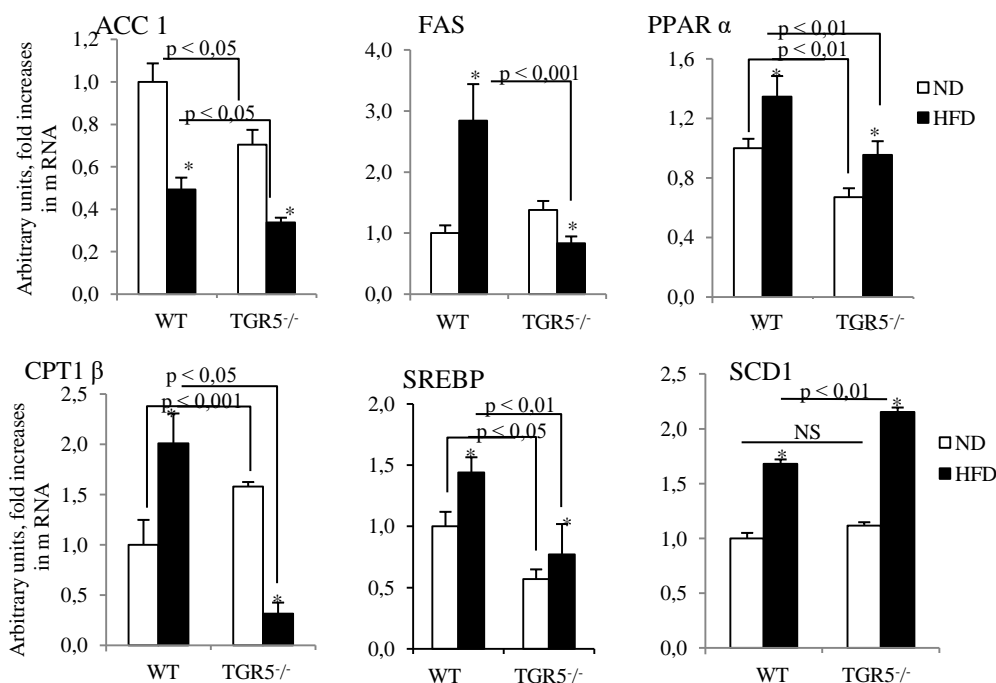


Figure 78. Expression de certains gènes appliqués dans le métabolisme lipidique hépatique.

2.18. Expression du gène CD36 dans le foie et dans les papilles gustatives

L'expression de l'ARNm codant le CD36, récepteur d'acides gras, est modifiée dans le foie et dans les papilles gustatives (Figure 79). Dans le foie, l'expression du gène CD36 est plus élevée chez les souris WT et $TGR5^{-/-}$ nourries avec un régime HFD, cette expression est plus importante chez les souris $TGR5^{-/-}$ comparée aux souris WT. Au niveau des papilles gustatives, l'expression du gène CD36 est moins élevée sous régime HFD chez les deux types de souris.

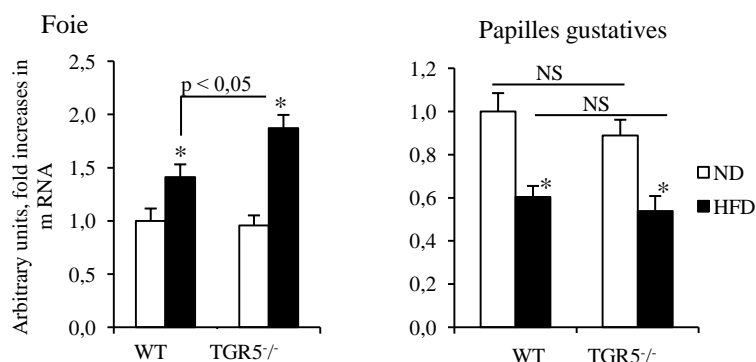
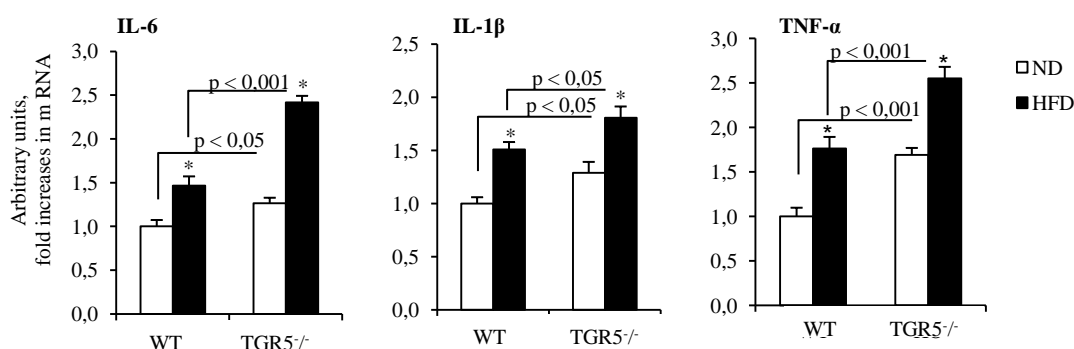


Figure 79. Expression de l'ARNm codant CD36 dans le foie et dans les papilles gustatives.

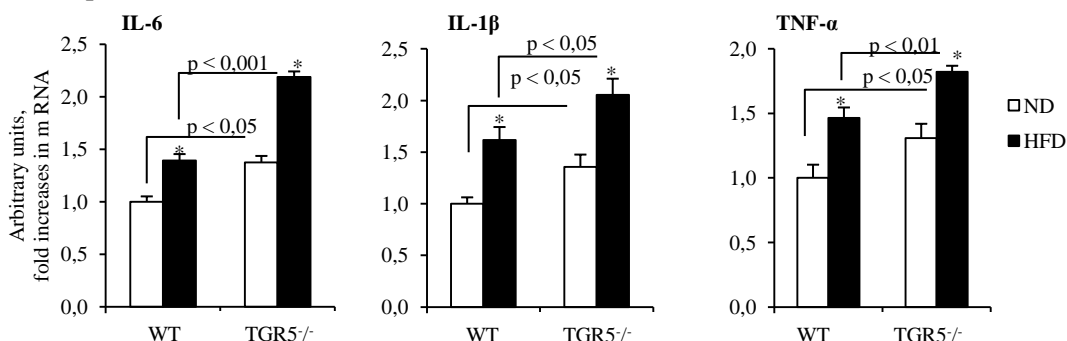
2.19. Expression des cytokines proinflammatoires

La quantification de l'expression des gènes codant les cytokines proinflammatoires au niveau des tissus hépatiques, adipeux et intestinaux est présentée par la figure 80. Quel que soit le tissu considéré, le statut inflammatoire dans les deux souches de souris est augmenté par l'alimentation HFD. L'expression d'ARNm d'IL-6 était plus élevée chez les souris WT et TGR5^{-/-} nourries en HFD que celles nourries en ND. Quel que soit le régime, l'expression de l'ARNm d'IL-6 chez les souris TGR5^{-/-} est plus élevée que chez les WT. Les mêmes tendances d'expression sont observées pour les cytokines proinflammatoires IL-1 β et TNF α .

A, Foie



B, Tissu adipeux



C, Intestin

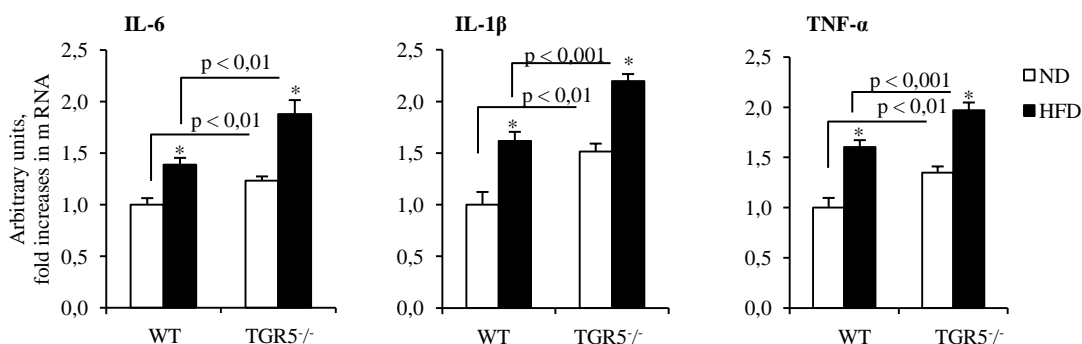


Figure 80. Expression des ARNm des cytokines proinflammatoires dans les tissus

2.20. Expression de la cytokine anti-inflammatoire IL10

La quantification par RT-qPCR de l'expression hépatique de l'ARNm du gène codant la cytokine anti-inflammatoire IL10, a montré que le HFD a induit une faible production d'IL10 et que les souris TGR5^{-/-} avaient moins exprimées cette interleukine comparée aux souris WT. La même tendance d'expression de l'ARNm d'IL10 a été observée dans le tissu adipeux et dans l'intestin (Figure 81).

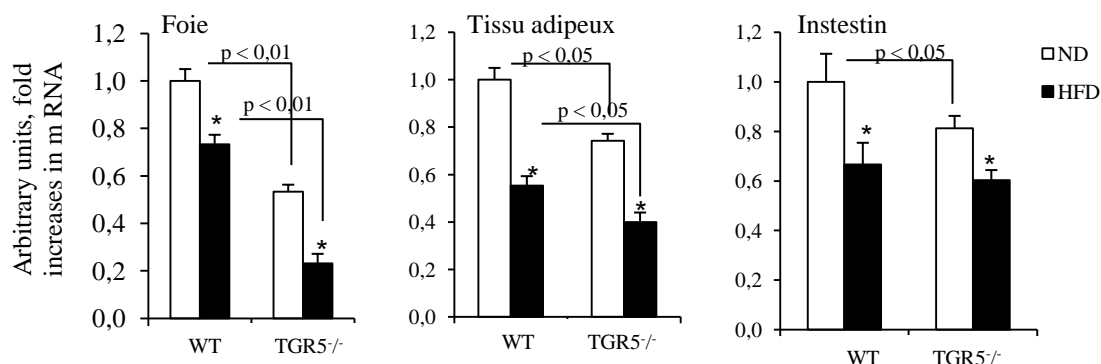


Figure 81. Expression de l'ARNm de l'IL10 dans les tissus

2.21. Expression des ARNm de protéines de jonctions serrées de l'intestin

La quantification de l'ARNm des molécules de jonctions serrées a montré que le régime HFD a induit une diminution de l'expression de l'ARNm de ZO1 (Zonulaoccludens 1) et de Cld7 (claudine 7) chez les deux types de souris. Toutefois, les niveaux d'expression de l'ARNm de ces deux protéines sont significativement plus faibles chez les souris TGR5^{-/-} comparés aux souris WT (Figure 82).

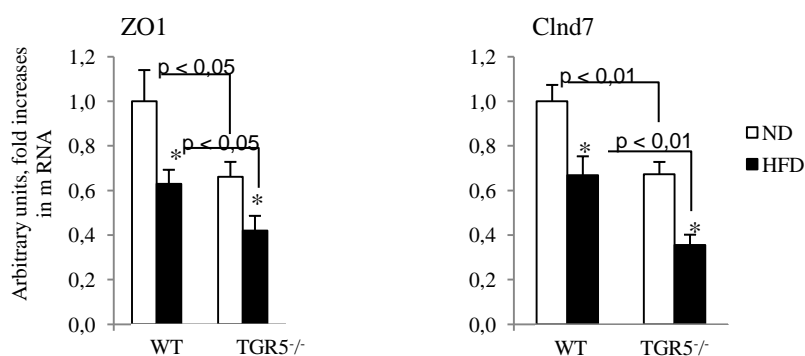


Figure 82. Expression des ARNm de protéines de jonctions serrées de l'intestin

2.22. Concentration des lipopolysaccharides dans le plasma

Le régime HFD a augmenté les concentrations plasmatiques de lipopolysaccharides (LPS) chez les souris TGR5^{-/-} et WT. Des concentrations de LPS circulants plus élevées ont été observées chez des souris TGR5^{-/-} que les souris WT sous régime ND ($23,8 \pm 1,5$

pmol/mL ; $10,9 \pm 2,2$ pmol/mL ; $p < 0,01$) ou sous régime HFD ($34,0 \pm 1,9$ pmol/mL ; $25,2 \pm 3,2$ pmol/mL ; $p < 0,05$) (Figure 83).

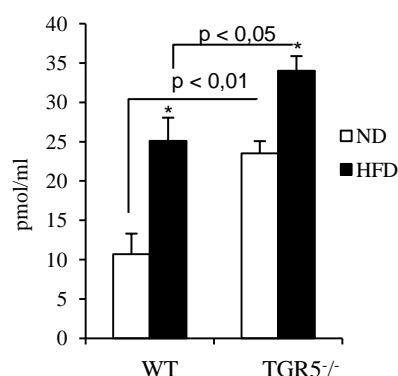


Figure 83. Concentration plasmatique des lipopolysaccharides

3. POLYMORPHISME DU GÈNE TGR5 ET OBÉSITÉ

3.1. Caractéristiques de la population étudiée

Le génotypage des deux polymorphismes étudiés par le test de discrimination allélique, a porté sur 127 enfants dont 73 obèses et 54 normo-pondéraux (témoins). Nos sujets sont composés de 57,4 % de filles et 42,6 % garçons, âgés en moyenne de $9,13 \pm 1,06$. Le Z-score moyen d'IMC est de $1,69 \pm 0,06$. Le tableau 32 présente les caractéristiques des sujets témoins et des sujets obèses.

Tableau 32. Caractéristiques des sujets témoins et des sujets obèses

	Témoins (n = 54)	Obèses (n = 73)
Garçons	23 (42,6 %)	18 (24,7 %)
Filles	31 (57,4 %)	55 (75,3 %)
Sex-ratio (G/F)	0,74	0,33
Age (an)	$8,9 \pm 1,0$	$9,3 \pm 0,9$
IMC (exprimé en Z-score)	$0,23 \pm 0,54$	$2,77 \pm 0,71$

3.2. Fréquences de distribution allélique et génotypique

Le tableau 33 présenté les fréquences de distribution allélique et génotypique. Dans l'ensemble de la population, la distribution des allèles C et T du SNP rs11554825 indique que l'allèle C représente 65,75 % des cas alors que l'allèle T représente 34,25 % des cas. Pour le SNP rs3731859, l'allèle G représente 25,13 % des cas alors que l'allèle A représente 70,87 % des cas. Il n'existe aucune relation entre ces distributions et l'état pondéral des enfants.

Les résultats de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques des deux polymorphismes indiquent qu'il n'existe aucune relation entre ces distributions et l'état

pondéral des sujets (Tableau 33). Dans l'ensemble de la population, la distribution des allèles C et T du SNP rs11554825 indique que l'allèle C représente 65,75 % des cas alors que l'allèle T représente 34,25 % des cas. Pour le SNP rs3731589 ; l'allèle G représente 25,13 % des cas alors que l'allèle A représente 70,87 % des cas.

Aussi, aucune différence n'a été observée entre les témoins et les obèses concernant les génotypes des deux SNPs, à l'exception du génotype TT du SNP rs11554825 qui était significativement plus représenté chez les témoins que chez les obèses.

Tableau 33. Fréquences de distribution allélique et génotypique

SNP	Fréquences		Total n=127 (%)	Témoins n=54 (%)	Obèses n=73 (%)
SNP rs11554825	Alléliques	C	167 (65,75)	66 (61,11)	101 (69,18)
		T	87 (34,25)	42 (38,89)	45 (30,82)
	Génotypiques	CC	56 (44,09)	23 (42,59)	33 (45,20)
		CT	55 (43,31)	20 (37,04)	35 (47,95)
		TT*	16 (12,60)	11 (20,37)	5 (6,85)
SNP rs3731589	Alléliques	G	74 (29,13)	33 (30,56)	41 (28,08)
		A	180 (70,87)	75 (69,44)	105 (71,92)
	Génotypiques	GG	9 (7,09)	4 (7,41)	5 (6,85)
		GA	56 (44,09)	25 (46,30)	31 (42,47)
		AA	62 (48,82)	25 (46,30)	37 (50,68)

SNP : single nucleotide polymorphism ; * Différence significative entre témoins et obèses

3.3. Association des SNPs étudiés avec l'obésité

Aucune déviation de l'équilibre de Hardy-Weinberg n'a été observée chez les deux groupes de sujets et pour les deux polymorphismes étudiés SNP rs11554825 et SNP rs3731589.

L'association de chaque SNP étudié avec l'obésité est testée suivant les modèles codominant, dominant et récessif. Pour le SNP rs3731589, aucune association avec l'obésité n'a été observée ni au niveau allélique, ni au niveau génotypique, quel que soit le modèle considéré. Pour le SNP rs11554825, le modèle récessif (TT vs CC/CT ; $p = 0,023$; OR = 0,287 et IC 95 % = [0,093 ; 0,884]) semble être le plus approprié pour l'analyse comparative de génotypage rs11554825 entre les normo-pondéraux et les obèses. Ce modèle suggère que le génotype TT confère une protection d'environ 71,3 %, en comparaison avec les génotypes CC/CT (Tableau 34).

Tableau 34. Analyse d'association des SNPs étudiés chez les témoins et les obèses

SNP	Modèles testés		<i>p</i>	OR [IC à 95%]
SNP rs11554825	Codominant	CC vs CT	0,611	1,220 [0,568 ; 2,621]
		CC vs TT	0,050	0,317 [0,097 ; 1,035]
		CT vs TT	0,022	0,260 [0,079 ; 0,855]
	Dominant	CC vs CT/TT	0,769	1,112 [0,547 ; 2,261]
	Récessif	TT vs CC/CT	0,023	0,287 [0,093 ; 0,884]
SNP rs3731589	Codominant	GG vs GA	1,000	0,992 [0,177 ; 5,162]
		GG vs AA	1,000	1,181 [0,213 ; 6,099]
		GA vs AA	0,635	1,194 [0,574 ; 2,480]
	Dominant	AA vs GA/GG	0,625	0,839 [0,415 ; 1,697]
	Récessif	GG vs GA/AA	0,920	0,920 [0,187 ; 4,880]

SNP: single nucleotide polymorphism ; OR : Odds Ratio ; IC : intervalle de confiance

Discussion

1. DÉTERMINANTS COMPORTEMENTS DU CONTRÔLE DE LA PRISE ALIMENTAIRE

Nous discutons dans ce qui suit les résultats relatifs à l'enquête sur les déterminants comportementaux du contrôle de la prise alimentaire.

1.1. Caractéristiques des sujets et modulation de la prise alimentaire

Dans notre étude, nos sujets sont de jeunes adultes âgés de 19 à 28 ans. Il s'agit d'une population qui présente un statut de "mangeur autonome". Nos résultats ne montrent aucune différence d'estimation subjective de l'appétit, du rassasiement, et des apports énergétiques par sexe. Bien que cette tranche d'âge soit influencée par les expériences antérieures, elle permet au libre arbitre d'intervenir : l'initiation de la prise alimentaire peut débiter par une décision émanant des fonctions supérieures à partir du cortex cérébral en l'absence de signaux de faim (Yeomans *et al.*, 2004). De la même façon, la décision de mettre fin à un repas, peut survenir alors que les phénomènes de rassasiement et de satiété ne sont pas encore opérationnels (Berridge et Robinson, 2003 ; Berthoud, 2004). Ainsi, les facteurs cognitifs peuvent prendre le contrôle de la prise alimentaire à la place des facteurs physiologiques, en initiant ou en stoppant la consommation d'aliments en dehors de tout signal de faim ou de rassasiement (Spruijt-Metz *et al.*, 2002).

Selon le sexe, aucune différence d'estimations subjectives de l'appétit, ni d'apports énergétiques n'a été observée entre les hommes et les femmes. Ce résultat est contraire à celui d'une étude réalisée chez des personnes âgées sur la relation entre l'appétit subjectif et la quantité consommée dans un repas (Parker *et al.*, 2004a). Ces auteurs ont rapporté que les hommes avaient consommé plus d'énergie que les femmes. Cette différence avec notre étude pourrait être expliquée par la différence de tranche d'âge.

Concernant l'état pondéral, nos résultats montrent que celui-ci n'a aucun lien significatif avec les estimations subjectives de l'appétit, du rassasiement ou avec les apports énergétiques. Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par Hunot *et al.* (2016), qui ont montré que l'intensité des sensations de la faim chez les adultes n'a pas de relation avec l'IMC. Cependant, Provencher *et al.* (2003) ont montré que les sensations de faim sont associées à l'IMC chez les sujets en surpoids et obèses, mais pas chez les individus non obèses.

Nos résultats montrent que le score global d'appétit et particulièrement les sensations subjectives de la faim, étaient significativement plus faibles chez les sujets qui exerçaient une activité physique ($p = 0,004$). Ceci est en accord avec plusieurs études ayant rapporté que l'activité physique peut influencer le contrôle de l'appétit et de la prise alimentaire. [Blundell et al. \(2003\)](#) ont rapporté que l'activité physique est associée à une perte transitoire d'appétit et une compensation incomplète de l'énergie dépensée par les apports alimentaires. Dans des études à moyen terme, il a été démontré que l'activité physique augmente les sensations de la faim à jeun ou tôt le matin, mais pas celles de la mi-journée ou du soir ([King et al., 2009](#) ; [Martins et al., 2010](#)), et améliore la satiété en augmentant la sensibilité postprandiale aux nutriments ingérés lors des repas ([Blundell et al., 2015](#)). Aucune différence significative n'a été observée entre l'apport énergétique chez les sujets exerçant une activité physique et ceux qui n'en exerçaient pas ($604,43 \pm 24,96$ kcal vs $645,20 \pm 23,89$ kcal, $p = 0,264$). De même, il paraît que la pratique régulière de l'activité physique n'a aucun effet sur les estimations subjectives du rassasiement ($p > 0,05$), ni sur la durée de la satiété ($F = 1,638$; $p = 0,202$).

La nicotine, la principale substance psychoactive dans la fumée de tabac entraîne une perte d'appétit et une diminution de la prise alimentaire ([Jo et al., 2002](#) ; [Ioannides-Demos et al., 2010](#)). Dans la présente étude, nous n'avons observé aucun lien entre la prise du tabac et les estimations subjectives de l'appétit, du rassasiement ou avec les apports énergétiques. Néanmoins, de nombreuses études ont rapporté un effet positif entre le tabagisme et l'apport calorique. [Perkins et al. \(1991\)](#) ont montré qu'il existe un effet négatif de la nicotine sur la faim et l'apport calorique. La fréquence de prise journalière du tabac chez les sujets de cette étude est supérieure (19 cigarettes par jour) à celle des sujets de notre étude (11 cigarettes par jour).

Les effets du stress sur la prise alimentaire chez l'homme se caractérisent par une grande variabilité interindividuelle. Ainsi, certaines personnes mangent plus lorsqu'elles sont stressées, d'autres au contraire ne peuvent rien consommer et une troisième catégorie semble ne pas modifier ses habitudes alimentaires ([Calvez, 2010](#)). Dans notre étude, nous n'avons observé aucune différence ($p > 0,05$) entre les sujets stressés et les sujets non stressés, par rapport aux estimations subjectives de l'appétit et du rassasiement. Par contre, il paraît que l'apport énergétique était significativement plus élevé chez les sujets stressés que les sujets non stressés ($p = 0,01$). Ceci est en accord avec [Kandiah et al. \(2006\)](#) qui ont rapporté qu'il n'y a pas de différence significative dans les niveaux d'appétit chez les

étudiantes en conditions stressantes et des étudiantes en conditions normales. Ils supposent que les sujets mangent différemment sous l'effet du stress. L'alimentation saine diminuait de façon spectaculaire en cas de stress. Ainsi, dans des conditions normales, 80 % des sujets déclaraient avoir fait des choix alimentaires sains, alors que seulement 33 % d'entre eux mangeaient sainement en situation de stress. En situation de stress, les sujets choisissent nettement plus de types d'aliments de forte densité énergétique, tels que les barres de chocolat/friandises, les bonbons, les glaces, les pains sucrés et les hamburgers, pizza, et autres d'aliments type fast-food, prenant ainsi plus d'apports énergétiques.

1.2. Facteurs influençant les apports nutritionnels

1.2.1. Durée préprandiale

La durée préprandiale est celle séparant le repas de la précédente prise alimentaire précédente. Nos résultats montrent que les apports énergétiques sont plus élevés lorsque la durée préprandiale est élevée ($p < 0,001$). Une corrélation positive entre les apports énergétiques et la durée préprandiale a été observée ($r = 0,271$; $p < 0,001$). [de Castro et Elmore \(1988\)](#) ont constaté que la quantité d'énergie consommée lors d'un repas était positivement corrélée à la durée de l'intervalle précédant le repas ($r = 0,14$; $p < 0,05$).

1.2.2. Sensations subjectives de l'appétit

Dans notre étude, les apports énergétiques sont significativement corrélés avec les scores subjectifs de la faim ($r = 0,293$; $p < 0,001$), de l'envie de manger ($r = 0,281$; $p < 0,001$) et de la consommation prospective ($r = 0,255$; $p < 0,01$). Des résultats similaires ont été rapportés par de nombreuses études.

[de Castro et Elmore \(1988\)](#) ont rapporté des corrélations significatives ($r = 0,27$; $p < 0,05$) entre la faim subjectivement et le contenu énergétique apporté lors des épisodes alimentaires, chez 9 hommes et 22 femmes auto-enregistrant leurs apports alimentaires pendant 7 jours consécutifs, les sujets ont également noté leur faim subjective au début de chaque repas sur une EVA de 7 points. [Mattes \(1990\)](#) a examiné la relation entre la faim subjective, suivie toutes les heures pendant les heures d'éveil et le comportement alimentaire dans des conditions de vie libre (*freeliving*) chez 12 hommes et 12 femmes auto-enregistrant leur consommation alimentaire et la faim subjective, sur 7 jours consécutifs. Lorsque les scores de faim estimés sur EVA à 9 points, la corrélation de groupe entre les scores de la faim et l'apport énergétique était significative ($r = 0,50$; $p < 0,02$).

Dans leurs études sur la relation entre l'apport alimentaire et les évaluations visuelles analogiques de l'appétit (faim, nausées et plénitude) chez les sujets âgés et les sujets jeunes en bonne santé, [Parker et al. \(2004b\)](#) ont constaté que la prise alimentaire était liée aux évaluations de l'appétit sur EVA. Cette équipe a également constaté, que les apports alimentaires sont significativement associés avec les évaluations subjectives de l'appétit sur EVA (faim, plénitude gastrique, nausée et consommation prospective) chez les hommes et les femmes âgés en bonne santé ([Parker et al., 2004a](#)). [Holliday et al. \(2014\)](#) ont rapporté que le score d'appétit sur EVA de 150 est corrélé ($r = 0,632$; $p = 0,027$) avec la quantité d'énergie prise lors d'un petit déjeuner standard, et représente 39,94 % de la variabilité des apports énergétiques. Une méta-analyse de 23 études randomisées sur l'alimentation, [Sadoul et al. \(2014\)](#) ont souligné qu'une différence dans les évaluations de l'EVA de la motivation à manger de ≥ 15 à 25 points sur une échelle de 100 était suffisante pour prédire un changement significatif de l'apport énergétique ultérieur.

Toutefois, [Stubbs et al. \(2000\)](#) estiment que la faim évaluée subjectivement est un prédicteur valable du comportement alimentaire de l'homme en termes de taille et de fréquence approximatives des repas dans des conditions de vie libre, mais une mauvaise approximation des variables quantitatives telles que l'apport énergétique. Dans une méta-analyse de 462 études, il a été conclu que les évaluations auto-déclarées d'appétit ne prédisent pas de manière fiable l'apport énergétique et ont souligné la nécessité de faire preuve de prudence lors de la déduction de l'apport ultérieur à partir des évaluations de l'appétit uniquement ([Holt et al., 2017](#)).

Les résultats des études utilisant des questionnaires comme indice unique d'appétit doivent être interprétés avec une certaine prudence. La relation entre l'appétit subjectif et la consommation de nourriture est suffisamment variable pour contester le fait qu'une simple réduction de l'appétit subjectif aboutira en définitive à une réduction de la consommation de nourriture ([Forde, 2018](#)).

1.2.3. Importance du repas et préférence du plat

L'importance accordée au repas semble un élément déterminant de l'apport énergétique de la prise alimentaire ($p < 0,001$). Également les sujets ayant l'habitude de consommer le plat servi ont des apports énergétiques plus élevés ($p = 0,021$). Cependant, la préférence du plat servi n'a pas d'influence sur le niveau des apports énergétiques ($p = 0,28$). Selon [Mela \(2006\)](#), la relation entre l'augmentation des apports et les préférences

alimentaires n'est pas évidente. Il a été suggéré que l'augmentation des apports n'est pas nécessairement liée à l'augmentation des préférences mais plutôt à l'envie de manger (Mela, 2006).

1.2.4. Forme physique du plat de résistance

Tenant compte de la forme physique du plat de résistance, aucune différence d'apports énergétique n'a été observée ($p = 0,711$). L'influence de la forme solide ou liquide des aliments sur l'appétit est sujette à controverse (Mattes, 2006 ; Drewnowski et Bellisle, 2007). Tel que rapporté par Almiron-Roig *et al.* (2003), certaines études ont montré que les liquides étaient moins rassasiants que les solides, tandis que d'autres études ont montré exactement le contraire (Almiron-Roig *et al.*, 2003). Il a été rapporté que les biscuits et le cola avaient des effets identiques sur les évaluations de la faim et les apports énergétiques au déjeuner (Almiron-Roig *et al.*, 2004). En effet, la forme physique de la prise énergétique non seulement qu'elle confère à l'aliment ses propriétés texturales, qui sont un élément sensoriel déterminant pour son acceptabilité (Etievant *et al.*, 2010), mais aussi elle ne peut pas être dissociée de l'heure et du contexte dans lesquels elle est prise. La consommation d'un aliment sous forme liquide au cours ou aux environs d'un repas n'augmenterait pas la quantité d'énergie ingérée totale du repas (compensation) tandis que sa consommation en dehors des repas ne serait pas compensée (Almiron-Roig *et al.*, 2003 ; Almiron-Roig *et al.*, 2004).

1.2.5. Densité énergétique et palatabilité

Dans la présente étude, nous avons constaté que les apports énergétiques sont positivement corrélés avec la densité énergétique (DE) des repas ($Rho = 0,221$; $p = 0,001$). Egalement, une corrélation positive a été observée entre le DE et les apports lipidiques ($rho = 0,290$; $p < 0,001$). L'étude expérimentale de Stubbs *et al.* (1996) comparait les ingesta de volontaires auxquels on proposait trois régimes à teneur variable en lipides (20, 40 et 60 %) mais de DE identique, pendant 14 jours. Dans ces conditions, quelle que soit la teneur en lipides, les rations énergétiques quotidiennes observées étaient semblables. Cette étude confirme le rôle décisif de la DE de l'alimentation dans la détermination de la ration quotidienne, indépendamment du contenu nutritionnel. Lissner *et al.* (1987) avaient aussi démontré que, lorsque la DE de l'alimentation habituelle varie avec le contenu en graisses, la ration énergétique totale varie effectivement en fonction de la DE, et le régime le plus gras (le plus dense) induit une hyperphagie.

Nos résultats montrent une influence positive de l'agrément (palatabilité) du plat servi ($p = 0,04$) et du plat de résistance ($p < 0,01$) sur les apports énergétiques moyens. Aussi, les apports lipidiques sont plus élevés lorsque le plat est considéré comme agréable ($p = 0,02$). Également, les plats considérés par nos sujets plus agréables (les plus préférés) sont ceux ayant les densités énergétiques les plus élevées, et les apports énergétiques et lipidiques les plus importants. Ceci est en accord avec les observations de [Drewnowski \(1998\)](#). L'agrément des aliments est l'un des déterminants du choix alimentaire, pouvant moduler la régulation de la prise alimentaire ([de Reynal, 2010](#)). Afin d'évaluer l'effet de la palatabilité des repas sur les niveaux de consommation énergétique et sur l'appétit, [Deighton et al. \(2016\)](#) ont mené une étude auprès de 10 hommes en bonne santé, deux repas-tests ont été servis aux sujets sous forme de pâte ou porridge (bouillie préparée avec des flocons d'avoine). Ces auteurs ont constaté que la palatabilité et l'apport énergétique étaient plus élevés pour le repas sous forme de pâtes par rapport à celui sous forme de porridge (appétence $p \leq 0,002$; apport énergétique $p \leq 0,001$).

1.2.6. Nombre de constituants des plats et convivialité

La présente étude présente que les apports nutritionnels augmentent avec le nombre de constituants consommés par nos sujets ($p < 0,001$). Ces observations sont en accord avec ce qui a été rapporté dans la littérature. En effet, la variété et la diversité des aliments présentés au cours d'un repas génèrent une sensation de faim visuelle, stimulent l'appétit ([Bellisle et al., 1984](#)), et modulent le rassasiement et la satiété. En conséquence, elles peuvent induire une surconsommation ([Rolls et al., 1981](#) ; [Rolls et al., 1983](#)). Ainsi, au cours d'un repas, l'absence de choix variés a tendance à limiter la prise alimentaire tandis que la variété a tendance à favoriser la prise alimentaire ([Raynor et Epstein, 2001](#) ; [Hetherington et al., 2006](#) ; [Norton et al., 2006](#)).

Outre les habitudes alimentaires, de nombreux facteurs environnementaux qui peuvent influencer la prise alimentaire, tel que l'aspect convivial. Notre étude a montré qu'il n'y avait aucun effet du nombre de personnes partageant le déjeuner, ni sur la durée du repas ($r = 0,607$; $p = 0,658$), ni sur les niveaux d'apports énergétiques ($r = 0,067$; $p = 0,337$). Il est possible que les impératifs du temps (heure des études) puissent amener nos sujets à mieux gérer leur temps y compris celui de la durée prandiale ([Daddoun et Romon, 2004](#)). Ces constatations sont contraires à ce qui a été rapporté par [de Castro \(1997\)](#), qui a observé une corrélation positive entre le nombre de convives et la quantité ainsi que la

qualité des aliments ingérés. Néanmoins, selon [Herman et al. \(2003\)](#), la présence des convives n'exerce pas toujours un effet de stimulation sur la taille des repas. La stimulation est maximale lorsqu'il s'agit de parents ou d'amis, alors que la consommation peut être inhibée lorsque les convives ne se connaissent pas. Le sexe des convives, les relations hiérarchiques existant entre eux, et les normes sociales modulent l'effet de stimulation ou d'inhibition de la consommation au cours d'un repas partagé avec d'autres personnes.

1.3.Facteurs influençant le rassasiement et la durée postprandiale

1.3.1. Nombre de constituants consommés

Le nombre de constituants consommés du repas est positivement corrélé aux scores de sensations subjectives de rassasiements ($p = 0,001$). La variété et la diversité des aliments présentés au cours d'un repas modulent le rassasiement et la satiété ([Rolls et al., 1981](#) ; [Rolls et al., 1983](#)). En effet, l'ingestion d'un aliment donné s'accompagne d'une diminution dans le temps du plaisir provoqué par cette ingestion (alliesthésie négative) jusqu'à son arrêt (rassasiement sensoriel spécifique), laissant intacte la sensation de faim pour un autre aliment ([Gendall et al., 1999](#)). Un phénomène comparable s'observe sur la satiété ; satiété sensorielle spécifique ([Raynor et Wing, 2006](#) ; [Hetherington, 2016](#)). Ceci a été observé dans notre étude. 22,12 % des sujets déclaraient avoir arrêté de manger non pas parce qu'ils se sentent rassasiés, mais plutôt par diminution du plaisir gustatif. Aussi, une proportion de 21,15 % des sujets déclare avoir envie de manger d'autres aliments que ceux servis.

1.3.2. Densité énergétique et palatabilité

La densité énergétique (DE) est corrélée positivement avec l'estimation des sensations subjectives du rassasiement ($Rho = 0,159$, $p = 0,02$) et négativement corrélée avec celles de la plénitude gastrique ($Rho = - 0,176$, $p = 0,01$). La durée de la satiété est positivement associée avec la densité énergétique des repas servis ($Rho = 0,20$; $p = 0,004$). Autrement dit, plus la densité énergétique est élevée, plus la durée de la satiété est plus prolongée. [Poppitt et Prentice \(1996\)](#) ont formulé l'hypothèse que les effets différents des nutriments sur le rassasiement s'expliquent en fait par leur DE et que la taille des repas est déterminée essentiellement par le poids d'aliments consommés.

La notion de la densité énergétique (DE) est issue des efforts pour comprendre les différences de pouvoir satiétogène de différents aliments ([Bellisle, 2010](#)). Selon

l'hypothèse originale, chaque mangeur a appris au cours de sa vie à ingérer un certain poids d'aliments à l'occasion de ses repas habituels. Le rassasiement se produit après l'ingestion d'une masse relativement fixe d'aliments que le mangeur a appris à reconnaître comme suffisante. Par conséquent, une alimentation de forte DE favorise l'hyperphagie puisque la masse d'aliments suffisante pour susciter les signaux de rassasiement émanant de l'estomac contient déjà beaucoup d'énergie. Inversement, une alimentation de faible DE, est très rassasiant, puisque la masse d'aliments suffisante pour entraîner le rassasiement représente un contenu énergétique modeste (Poppitt et Prentice, 1996 ; Stubbs *et al.*, 1996).

Dans l'évaluation subjective du rassasiement, seule la sensation du plaisir gustatif est influencée par l'agréabilité (palatabilité) des repas ($p = 0,038$). En effet, l'augmentation de la palatabilité d'un repas diminuerait son pouvoir rassasiant et satiétogène via la stimulation de la sécrétion de dopamine ou de sérotonine (Zandstra *et al.*, 2000). Les signaux de plaisir prendraient vraisemblablement le dessus sur les signaux de rassasiement et de satiété (Pelchat, 2002 ; Erlanson-Albertsson, 2005). Toutefois, l'influence de la palatabilité sur la prise énergétique s'observe principalement à court terme (Issanchou *et al.*, 2010).

1.3.3. Apports nutritionnels

Nos résultats montrent que les apports nutritionnels moyens sont corrélés aux scores subjectifs du rassasiement, ainsi qu'à la durée postprandiale (satiété). Ces résultats confirment ce qui a été rapporté dans la littérature (Forde, 2018 ; Robinson *et al.*, 2018), par rapport à l'impact de la composition nutritionnelle des aliments sur l'appétit, le rassasiement et la satiété, et par conséquent, l'impact sur la modulation de la prise alimentaire. Plusieurs rapports indiquent que la durée et l'intensité de la satiété induite par un repas varient en fonction de la charge énergétique de ce repas (Bellisle, 2010 ; Yeomans, 2018). C'est ce que démontrent les corrélations postprandiales obtenues dans des conditions contrôlées chez l'homme et chez l'animal (Bellisle, 2005b ; Benelam, 2009a).

1.3.3.1. Apports en protéines

Les apports en protéines sont fortement corrélés avec les sensations de rassasiement ($r = 0,359$; $p < 0,001$). Egalement, la durée postprandiale est positivement corrélée aux apports protéiques. Cette relation est plus importante (variabilité de 35 %) comparée à celle

des glucides (variabilité de 24 %) et les lipides (variabilité de 20 %), montrant que les protéines ont un effet rassasiant et un pouvoir satiétogène plus important, que celui des glucides et des lipides. À charge énergétique égale, les macronutriments produisent des effets différents sur la satiété (de Castro, 1987). Les protéines induisent la satiété la plus intense et la plus durable (Eisenstein *et al.*, 2002 ; Halton et Hu, 2004). Ce pouvoir satiétogène serait dû à leur capacité à induire, d'une part, une augmentation d'osmolarité entraînant par la distension de l'estomac la stimulation des mécanorécepteurs gastriques (Stubbs, 1999) et, d'autre part, la sécrétion d'hormones impliquées dans le rassasiement et la satiété telle que la CCK, le GLP-1 et l'insuline (Blundell, 2007 ; Veldhorst *et al.*, 2008).

1.3.3.2. Apports en glucides

Dans notre étude, les glucides viennent en deuxième position concernant leur effet sur la satiété. Les apports glucidiques sont positivement corrélés à la durée postprandiale ($r = 0,59$; $p < 0,001$). Ses résultats sont en accord avec ce qu'a été rapporté par Benelam (2009a) et Blundell (2007), qui ont décrit que les glucides aient été suggérés comme ayant un impact intermédiaire sur la satiété ; moins satiétogène que les protéines, mais plus que les graisses.

Le pouvoir satiétogène de ceux-ci varie aussi en fonction de facteurs sensoriels (Bellisle, 2005b). La saveur sucrée, caractéristique de nombreux aliments glucidiques est un puissant stimulant de la prise alimentaire (Dando, 2020). Le fait d'avoir consommé un aliment sucré et agréable au cours d'un repas stimule la reprise de la consommation de produits sucrés peu après la fin du repas, indépendamment de son contenu énergétique (Akhavan *et al.*, 2011). Notons que dans notre étude, les glucides fournis par les différents plats servis dans notre étude ($82,74 \pm 17,6$ g) sont principalement des glucides complexes, lentement digestibles, apportés essentiellement par les aliments amylicés du plat de résistance (pâtes traditionnelles ou pâtes industrielles) et du pain. La consommation de ces glucides à index glycémique bas, induit un pic de glycémie plus modéré au début de la période postprandiale, et une glycémie relativement stable en fin de cette période (Normand *et al.*, 2001). À charge énergétique égale, les aliments à index glycémique faible produisent une satiété plus intense, que les aliments à fort index glycémique (McMillan-Price et Brand-Miller, 2006). Des études ont montré qu'un régime à index glycémique bas facilite la perte de poids chez des sujets obèses ou en surpoids, en améliorant, entre autres, la satiété. Il paraît aussi que ce type de régime facilite mieux le maintien du poids corporel

chez des sujets normaux pondéraux (Brand-Miller *et al.*, 2002 ; Englyst *et al.*, 2003 ; Larsen *et al.*, 2010).

1.3.3.3. Apports en lipides

Nous avons observé que l'estimation du plaisir gustatif ressenti en mangeant les plats servis, est positivement associée avec les apports lipidiques ($r = 0,365$; $p < 0,001$). De même, les apports lipidiques étaient significativement supérieurs lorsque le plat servi, particulièrement le plat de résistance est considéré agréable que lorsqu'il est considéré moins agréable ($20,45 \pm 1,61$ g vs $15,28 \pm 0,86$ g ; $p = 0,007$). Il est important de noter qu'une augmentation de la teneur en graisses d'un aliment ou d'un régime tend à augmenter l'appétence (palatabilité), à la fois par la texture agréable qu'ils donnent aux aliments (crémeuse ou croquante), et par leur rôle de renforçateur d'arômes (Rolls et Hammer, 1995).

Les apports lipidiques sont positivement corrélés à la durée postprandiale ($r = 0,443$; $p < 0,001$), mais moins fortement que les protéines et les glucides. Les lipides, même s'ils présentent le plus faible effet rassasiant et satiétogène par rapport aux protéines et aux glucides (Rolls *et al.*, 1998 ; Stubbs, 1999 ; Westerterp, 2004), les lipides jouent un rôle dans la régulation de la prise alimentaire en stimulant la sécrétion de CCK et PYY, hormones impliquées dans le rassasiement et la satiété (Stubbs, 1999 ; Beglinger et Degen, 2004 ; Gibbons *et al.*, 2013). De plus les lipides stimulent moins la sécrétion de leptine que les glucides et pourraient ainsi exercer un effet inhibiteur moindre sur la prise alimentaire à long terme (Daddoun et Romon, 2004). Le pouvoir satiétogène relativement faible des lipides pourrait aussi découler du fait que la régulation des bilans protéiques et glucidiques est précise et n'autorise que la constitution de réserves corporelles limitées, tandis que celle du bilan lipidique n'est qu'approximative et permet une accumulation considérable de réserves dans le tissu adipeux (Bellisle, 2005b).

1.3.3.4. Apports en fibres

Nous avons observé que les apports en fibres étaient corrélés avec l'estimation des sensations subjectives de rassasiement ($r = 0,184$; $p = 0,008$) et encore plus avec la plénitude gastrique ($r = 0,317$; $p = 0,005$). Une faible association positive est également observée entre les apports en fibres et la durée de la satiété ($r = 0,179$; $p = 0,01$).

L'effet de la consommation des fibres sur le rassasiement et la satiété a été rapporté par plusieurs études cliniques et animales. Harrold *et al.* (2014) ont évalué l'impact d'une

prise alimentaire d'un ingrédient transformé contenant une fibre visqueuse sur l'appétit. Les sensations subjectives d'appétit ont été évaluées sur EVA chez 90 adultes. Ces auteurs ont observé que la consommation de fibres retarde les sensations de l'appétit et prolonge le sentiment de satiété.

En effet, les fibres modifient plusieurs propriétés des aliments qui stimulent la satiété comme la palatabilité, la texture et la densité énergétique. Les aliments riches en fibres nécessitent également une plus forte et longue mastication qui pourrait réduire la vitesse d'ingestion, augmenter le volume gastrique et stimuler les récepteurs sensibles à la distension gastrique, favorisant alors un rassasiement précoce (Blundell, 2007). Cependant, la viscosité s'avérerait être la propriété des fibres ayant le plus d'impact sur le rassasiement (Kristensen et Jensen, 2011 ; Rasoamanana, 2012). Les fibres visqueuses ralentiraient également la vidange gastrique et l'absorption intestinale des nutriments (Dikeman *et al.*, 2006 ; Slavin et Green, 2007), et moduleraient les sécrétions d'hormones spécifiques tout au long du tractus digestif (Cani *et al.*, 2005 ; Slavin et Green, 2007). Des recherches ont suggéré la possibilité que ce soit en réalité le contenu en fibres fermentescibles du régime à faible index glycémique qui détermine son efficacité pour augmenter la satiété. En effet, un nouveau récepteur des produits de la fermentation glucidique a été mis en évidence sur certaines cellules du côlon ; or, ces mêmes cellules excrètent beaucoup d'hormones anorexigènes, ce qui pourrait expliquer l'effet suppresseur de l'appétit des glucides fermentescibles. Ainsi, en réalité, l'effet satiétogène associé aux régimes à faible index glycémique est probablement dû à l'augmentation de l'apport en glucides fermentescibles, souvent impliquée par ce type de régime (Rasoamanana, 2012). L'ensemble de ces facteurs favorisant le rassasiement précoce et stimulant la satiété.

Nonobstant, une revue systématique des études publiées sur l'appétit contrôlé par placebo a démontré que 61 % des traitements à base de fibres n'améliorent pas la satiété et que 78 % ne réduisent pas l'apport alimentaire (Clark et Slavin, 2013). Récemment, Emilien *et al.* (2020) ont étudié l'effet de la consommation de deux doses (20 g et 40 g) de dextrine (fibre soluble) sur l'appétit, les hormones appétitives et l'apport alimentaire chez 43 adultes, la moitié de chaque dose de la dextrine a été fournie sous forme liquide (avec le lait) dans le cadre du petit déjeuner et l'autre moitié sous forme solide (snack-bar) comme collation du matin. Cette étude a révélé que la consommation d'aliments contenant la dextrine n'influçait ni l'apport alimentaire, ni l'appétit ou les hormones appétitives (GLP-1, ghréline, CCK-8 ou PYY3 36).

2. IMPLICATION DU TGR5 DANS LES PRÉFÉRENCES ALIMENTAIRES ET L'OBÉSITÉ

Nous discutons dans ce qui suit les résultats relatifs à l'implication du récepteur TGR5 dans les préférences alimentaires et dans l'obésité.

2.1. Effet obésogène du régime HFD plus prononcé chez les TGR5^{-/-}

Nos résultats ont suggéré que l'obésité induite par le régime HFD était plus prononcée chez les souris TGR5^{-/-} que chez les souris WT, elle est significativement élevée à partir de la 4^e semaine et devenue de plus en plus prononcée jusqu'à la 20^e semaine d'alimentation. Il n'y avait pas de différence significative dans l'apport alimentaire total et l'apport énergétique entre les souris WT et TGR5^{-/-} nourries avec un régime ND. Cependant, les souris TGR5^{-/-} obèses avaient des apports alimentaires et énergétiques significativement plus élevés que ceux des souris WT obèses. Ces résultats sont contraires à ceux de [Maruyama et al. \(2006\)](#) qui ont observé que les souris femelles, mais non les mâles, TGR5^{-/-} maintenues sous régime HFD devenaient significativement plus obèses que celles maintenues sous régime ND. [Vassileva et al. \(2010\)](#) ont aussi rapporté que le poids corporel des souris TGR5^{-/-} n'était pas significativement différent de celui de leurs compagnons WT, qu'elles soient nourries par ND ou par HFD. Cette différence avec nos résultats pourrait être expliquée par la durée du régime HFD. En effet, dans notre étude, le régime HFD a été maintenu pendant 20 semaines alors que dans les études précédentes, la durée de régime était seulement de 8 à 9 semaines.

Egalement, l'effet obésogène de notre régime HFD pourrait être lié à sa composition en acides gras et plus particulièrement en acide palmitique qui représente 40,44 % des acides gras totaux. Plusieurs études ont bien documenté le rôle obésogène de l'acide palmitique chez l'homme et l'animal ([Winzell et Ahrén, 2004](#) ; [Chen et al., 2011](#) ; [Mancini et al., 2015](#)).

Nos résultats montrent que la **dépense énergétique** des souris TGR5^{-/-} obèses est inférieure à celle des souris WT obèses. Il a été rapporté que l'activation du récepteur TGR5 par l'administration de l'un de ses agonistes naturels (acide cholique à 0,5 % de poids) ([Watanabe et al., 2006](#)) ou synthétiques (INT-777) ([Thomas et al., 2009](#)) dans une alimentation riche en graisses, donnée à des souris, augmente la consommation de l'oxygène, ce qui reflète une augmentation de la dépense énergétique et atténue la prise de poids. En revanche, chez les souris WT maigres, nourries avec un régime alimentaire

standard, la supplémentation du régime par l'acide cholique n'a pas affecté le poids corporel des souris (Pols *et al.*, 2011b). Au niveau moléculaire, les acides biliaires activent le récepteur TGR5, qui, à son tour favorise la dépense énergétique grâce à l'activation de l'enzyme iodothyronine déiodinase 2 (DIO2) ; qui convertit la thyroxine inactive (T4) en hormone thyroïdienne active sous forme de 3,5,3 'triiodothyronine (T3) (Bianco *et al.*, 2002). Cela conduit à une augmentation de la β -oxydation des acides gras dans le tissu adipeux brun et dans le muscle chez la souris (Watanabe *et al.*, 2006), et dans le muscle squelettique chez l'homme (Broeders *et al.*, 2015), et favorise ainsi la conversion des graisses en énergie, entraînant une perte de poids corporel. Conformément à ces résultats, les souris TGR5^{-/-} sont prédisposées à l'obésité en réponse à un régime riche en graisses (Maruyama *et al.*, 2006).

Il a été récemment signalé que la délétion du gène TGR5 chez la souris entraîne une augmentation de **l'activité physique** par rapport aux souris de type sauvage (Carino *et al.*, 2017 ; Donepudi *et al.*, 2017 ; Carino *et al.*, 2019). Notre étude confirme cette observation et montre que, comparativement aux souris WT, les souris TGR5^{-/-} avaient une activité physique significativement plus élevée. Bien que l'explication de ce comportement modifié ne soit pas claire, Keitel *et al.* (2010a) ont rapporté que le TGR5 est exprimé dans le cerveau où il pourrait fonctionner comme un récepteur pour les neurostéroïdes endogènes ; ces derniers sont connus pour leur potentiel à réguler l'humeur et le comportement (Vassileva *et al.*, 2010 ; Reddy et Estes, 2016).

Ces résultats pourraient permettre de proposer le TGR5 comme cible thérapeutique putative pour le traitement de l'obésité.

2.2. Glycémie, insulino-résistance et GLP-1 plasmatique

Nos résultats montrent que les souris TGR5^{-/-} obèses sont plus hyperglycémiques que les souris WT obèse ($p < 0,001$). Le test de tolérance au glucose injecté par voie intrapéritonéale (IPGTT) a montré que le régime HFD induit une insulino-résistance chez les deux types de souris, mais d'une forme plus sévère chez les souris TGR5^{-/-}. L'insulino-résistance quantifiée par HOMA-IR est plus élevée chez les tgr5^{-/-} que les WT quel que soit le régime ($p < 0,01$). Ces résultats sont en accord avec ceux de nombreuses études qui ont signalé une altération de la tolérance au glucose chez des souris mâles TGR5^{-/-} nourries sous le régime HFD (Thomas *et al.*, 2009 ; Vassileva *et al.*, 2010). Des travaux plus ou moins récents suggèrent que le traitement à l'acide oléanolique, un agoniste

spécifique et puissant de TGR5, abaissait les taux sériques de glucose et d'insuline chez les souris WT nourries avec HFD, mais pas chez les souris TGR5^{-/-} nourries avec HFD, prouvant ainsi l'effet dépendant du TGR5 dans l'amélioration de la régulation du glucose sanguin par le traitement à l'acide oléanolique (Sato *et al.*, 2007 ; Chen *et al.*, 2015).

De nombreux travaux rapportent que l'obésité s'accompagne de troubles de l'homéostasie glucidique (Hu *et al.*, 2003 ; Leonetti *et al.*, 2012). Dans un état obèse, des niveaux élevés de glucose dans le sang stimulent le pancréas à produire et à libérer plus l'insuline dans le sang, ce qui entraîne une hyperinsulinémie, conduisant ainsi à une résistance à l'insuline (Chen *et al.*, 2011 ; Doyle *et al.*, 2012). Cette insulino-résistance représente le lien pathologique entre l'obésité et de nombreux troubles du syndrome métabolique (Bihan *et al.*, 2007). Rappelant qu'un apport alimentaire élevé en acides gras saturés est un facteur important impliqué dans la pathogenèse de la résistance à l'insuline (Sampey *et al.*, 2011).

Dans notre travail, la délétion du gène TGR5 a entraîné une faible libération de GLP-1 dans la circulation systémique. Ainsi, la concentration de GPL-1 circulant a été diminuée chez les souris TGR5^{-/-} comparées aux souris WT dans les deux cas de régimes ($p < 0,05$). Ces résultats sont en accord avec plusieurs rapports qui ont montré que l'activation de TGR5 induit la sécrétion de GLP-1 à partir des cellules L entéroendocrines (Katsuma *et al.*, 2005). Il a été rapporté que la concentration plasmatique de GLP-1 chez l'humain est améliorée par l'administration intestinale des acides chénodésoxycholique et taurocholique (Meyer-Gerspach *et al.*, 2013 ; Wu *et al.*, 2013). Cet effet bénéfique des acides biliaires sur l'homéostasie du glucose est médié par le TGR5, qui induit une augmentation d'AMPc-dépendante de la capacité oxydative des mitochondries, conduisant à une augmentation du ratio ATP/ADP puis à un afflux intracellulaire du Ca²⁺ favorisant la sécrétion de GLP-1. En fait, le TGR5, non seulement, peut améliorer la libération de GPL-1, mais aussi peut supprimer la glycolyse hépatique chez les souris obèses induites par l'alimentation (Potthoff *et al.*, 2013). De plus, l'activation de TGR5 dans les entérocytes conduit à la synthèse et à la sécrétion de GLP-1, qui régule la libération d'insuline par le pancréas, favorisant la régulation de la glycémie (Thomas *et al.*, 2009). Conformément à ces résultats, les souris avec un gain de fonction de TGR5 ont montré une amélioration de la tolérance au glucose en réponse à un régime obésogène, tandis que les souris TGR5^{-/-} ont montré une clairance du glucose retardée par rapport à leurs compagnons WT (Thomas *et al.*, 2008). Il est intéressant de noter qu'il n'y avait de différence entre les concentrations

plasmatiques de GLP-1 entre les souris TGR5^{-/-} obèses et les souris TGR5^{-/-} non obèses. La même constatation a été rapportée chez l'humain, où la sécrétion de GLP-1 reste inchangée entre les obèses et les témoins (Feinle *et al.*, 2002 ; Adam et Westerterp-Plantenga, 2005).

2.3. Hyperlipidémie et stéatose hépatique

De nombreuses formes du syndrome métabolique liées au métabolisme lipidique, ont été observées chez les souris nourries sous régime HFD (Bihan *et al.*, 2007 ; Fraulob *et al.*, 2010 ; Wang *et al.*, 2015 ; Carino *et al.*, 2019). Dans nos résultats, il est intéressant de noter que les souris TGR5^{-/-} avaient présenté des concentrations plasmatiques et hépatiques de cholestérol et de triglycérides (TG) supérieures à celles des souris WT obèses. De plus, les souris TGR5^{-/-} obèses présentaient un poids hépatique plus élevé et une stéatose hépatique plus marquée que les souris WT obèses. Toutes les souris obèses ont développé une stéatose hépatique caractérisée par une accumulation excessive de gouttelettes lipidiques dans les hépatocytes. Néanmoins, la stéatose chez les souris WT obèses est sous forme microvésiculaire, caractérisée par de petites vacuoles rondes et claires dans le cytoplasme. Par contre, elle est sous forme macro-vésiculaire, contenant de grandes vacuoles rondes et claires dans le cytoplasme hépatocytaires chez les souris TGR5^{-/-} obèses. Ces résultats sont en accord avec ce qui a été rapporté par Malhi et Camilleri (2017). Il a été rapporté que l'activation de TGR5 abaisse les niveaux de triglycérides hépatiques et inhibe l'inflammation, protégeant ainsi contre le développement de la stéatose hépatique non alcoolique. Plusieurs études ont rapporté que l'administration du INT-777, un agoniste semi-synthétique sélectif du TGR5, dans un régime HFD donné aux souris, a non seulement empêché la prise de poids corporel, mais a également réduit la stéatose hépatique et le taux d'acides gras libres plasmatiques (Li *et al.*, 2013 ; Häussinger et Keitel, 2017 ; Reich *et al.*, 2017). Thomas *et al.* (2009). Dans d'autres études, il a été rapporté que les souris TGR5^{-/-} mâles, mais non les femelles, nourries au régime HFD, montraient des niveaux de stéatose hépatique significativement plus élevés que les souris WT nourries avec le même régime (Vassileva *et al.*, 2010 ; Keitel et Haussinger, 2012).

Nos résultats sont contre intuitifs étant donné que le TGR5 n'est pas exprimé dans les hépatocytes (Li *et al.*, 2013). Une possibilité est que le foie absorbe moins d'acides gras libres du tissu adipeux en raison d'une obésité réduite, qui résulte d'une augmentation de la dépense énergétique dans le tissu adipeux brun et le muscle squelettique induite par l'activation du TGR5. Les mécanismes moléculaires expliquant l'implication du TGR5

dans le métabolisme lipidique et l'amélioration de la stéatohépatite ne sont pas entièrement compris (Häussinger et Keitel, 2017 ; Chiang et Ferrell, 2018). Toutefois, les mécanismes potentiels contribuant aux effets bénéfiques de l'activation de TGR5 sur la stéatose hépatique induite par HFD incluent les actions anti-inflammatoires du récepteur dans le foie et les tissus adipeux. L'augmentation de la dépense énergétique dans la graisse brune et le muscle squelettique médiée par le TGR5 et l'augmentation dépendante de TGR5 de la sécrétion de GLP-1 par les cellules L intestinales, peuvent stimuler la signalisation du GLP-1 dans les hépatocytes (Keitel et Haussinger, 2012 ; Malhi et Camilleri, 2017 ; Chiang et Ferrell, 2018).

Nos résultats ont montré que les souris nourries avec HFD avaient une expression d'ARNm d'ACC1 plus faible que celles nourries avec ND. Cependant, les souris TGR5^{-/-} présentaient une expression d'ARNm de ACC1 plus faible que les souris WT nourries avec le même régime. Le régime HFD a entraîné une augmentation de l'expression hépatique de l'ARNm du FAS chez les souris WT, mais la même chose a été diminuée chez les souris TGR5^{-/-}. Le régime HFD a augmenté l'expression de l'ARNm de PPAR α du foie chez les souris WT et TGR5^{-/-}. Cependant, des niveaux significativement inférieurs d'ARNm de PPAR α hépatique ont été observés chez les TGR5^{-/-} que chez les WT qu'elles soient nourries au régime ND ou au régime HFD. Le régime HFD a augmenté l'expression hépatique de l'ARNm de CPT1 β chez les souris WT obèses que les WT témoins. Une tendance inverse a été observée chez les souris TGR5^{-/-} obèses où le HFD a diminué l'expression de l'ARNm de CPT1 β .

Dans le foie des souris TGR5^{-/-} obèses, les faibles transcrits ACC1 et FAS favoriseront la conversion de l'acétyl-CoA en cholestérol plutôt qu'en malonyl CoA, et ce phénomène contribuera davantage à l'augmentation des lipides hépatiques (Wakil et Abu-Elheiga, 2009). La faible expression hépatique de l'ARNm de PPAR α et CPT1 β induit à une faible oxydation des lipides, et par conséquent une diminution de la dépense énergétique (Wakil et Abu-Elheiga, 2009). L'acide palmitique, qui représente plus de 40 % des acides gras contenus dans le régime HFD, pourrait être à l'origine d'une élévation des taux hépatiques et sanguins de TG par sa conversion via la voie acyl-CoA (Wakil et Abu-Elheiga, 2009 ; Kien *et al.*, 2014), car l'acide palmitique diminuerait l'oxydation des graisses (Kien *et al.*, 2005). Il est intéressant de mentionner qu'une forte expression hépatique de l'ARNm de CD36, transporteur membranaire d'acides gras, chez les souris nourries avec HFD, particulièrement les TGR5^{-/-}, pourrait contribuer davantage aux

dyslipidémies associées à l'obésité induite par l'alimentation (Koonen *et al.*, 2007). Il est intéressant de mentionner qu'une forte accumulation de graisse dans le foie des souris TGR5^{-/-} obèses pourrait être due à une modification de l'expression de l'ARNm des gènes impliqués dans le métabolisme hépatique des lipides.

Nous avons observé que, dans le tissu hépatique, le régime HFD chez les TGR5^{-/-} induisait une augmentation de l'acide palmitique (C16:0) et une diminution de l'acide palmitoléique (C16:1, n-7), cela suggère que l'acide palmitique n'ait pas été converti en acide palmitoléique. Cependant, aucun effet n'a été observé sur l'acide stéarique (C18:0), mais des teneurs élevées en acide oléique (C18:1, n-9) ont été observées chez les TGR5^{-/-} obèses. Cela pourrait être dû à la conversion d'une partie de l'acide palmitique en acide oléique via l'acide stéarique, par une activité accrue des enzymes lipidiques comme les insaturases et les élongases, particulièrement l'enzyme SCD1 ; Stearoyl-CoA Desaturase 1 (Bruce et Salter, 1996 ; Guillou *et al.*, 2010). SCD1, une enzyme au carrefour de la synthèse lipidique et apparaît comme un élément clé du métabolisme lipidique, est fortement exprimée dans le tissu hépatique des souris TGR5^{-/-} obèses que les souris WT obèses, ce qui pourrait permettre la formation de double liaison en position Δ9 du Stéaroyl-CoA et produire plus d'acide oléique à partir de l'acide stéarique. Il a été également rapporté que des niveaux d'expression élevés de SCD1 sont corrélés avec l'obésité (Hulver *et al.*, 2005), et qu'une carence en SCD1 entraîne une réduction de l'adiposité, une augmentation de la sensibilité à l'insuline et une résistance à l'obésité induite par l'alimentation (Flowers et Ntambi, 2008).

La diminution du taux d'acides gras polyinsaturés (AGPI) que nous avons observée, déclenchée par l'alimentation HFD, en particulier chez les souris TGR5^{-/-}, pourrait s'expliquer d'abord par un taux très faible d'AGPI apporté par le régime HFD (14,13 %), particulièrement l'acide linoléique (C18:2 n-6 ; 13,14 %) et l'acide α-linolénique (C18:3 n-3 ; 0,72 %), les deux précurseurs essentiels pour la biosynthèse des AGPI chez les mammifères (Guillou *et al.*, 2010). Ceci pourrait être éventuellement expliqué par une faible activité des Δ5-désaturases et Δ6-désaturases, deux enzymes de la famille des désaturases d'acide gras (FADS), qui introduisent une simple double liaison en position Δ5 et Δ6 respectivement de la chaîne des AGPI (Nakamura et Nara, 2004 ; Guillou *et al.*, 2010). Mais, le mécanisme hypothétique de l'effet du TGR5 sur l'expression

et l'activité des élongases et des désaturases (SCD1 et FADS), enzymes impliquées dans la biosynthèse hépatique des AGPI, reste jusqu'à maintenant inconnu.

2.4. Statut inflammatoire

Dans notre étude, le régime HFD a induit des concentrations plasmatiques plus élevées de lipopolysaccharides (LPS) chez des souris, avec des taux plus élevés chez les TGR5^{-/-}. Il a été rapporté que la réponse inflammatoire postprandiale induite par l'apport alimentaire (Nappo *et al.*, 2002), dépend de la teneur en matières grasses de l'alimentation, et elle est caractérisée par l'augmentation des concentrations circulantes de LPS, induisant ainsi l'expression des protéines inflammatoires dans les cellules mononucléaires (Clemente-Postigo *et al.*, 2012). Ce phénomène est exagéré chez les sujets obèses (Vors *et al.*, 2015 ; van Nierop *et al.*, 2016). Sous régime HFD, nos souris WT présentaient une forte expression d'ARNm d'IL-6, IL-1 β et TNF- α dans le foie, l'intestin et le tissu adipeux blanc. Chez les souris TGR5^{-/-}, une inflammation élevée du foie est associée à une stéatose hépatique aussi élevée. La même tendance à une expression élevée des cytokines proinflammatoires a été observée dans l'intestin (jéjunum) et les tissus adipeux blancs.

Le TGR5 est fortement exprimé dans plusieurs cellules immunitaires, telles que les monocytes, les macrophages alvéolaires et les cellules Kupffer (Kawamata *et al.*, 2003 ; Keitel *et al.*, 2008). Ces dernières représentent la principale source de cytokines inflammatoires dans le foie (Ramadori et Armbrust, 2001). Il a été démontré que l'effet immunosuppresseur des acides biliaires peut être médié par TGR5 (Kawamata *et al.*, 2003). L'activation de TGR5 par ses ligands exerce une réponse anti-inflammatoire (Wang *et al.*, 2011 ; Stepanov *et al.*, 2013 ; Yuan et Bambha, 2015) et limite l'expression des cytokines induites par le LPS dans les cellules Kupffer isolées du foie (Keitel *et al.*, 2008). La synthèse de cytokines proinflammatoires après stimulation par les LPS est plus élevée dans les macrophages isolés de TGR5^{-/-} que celles de souris WT, soutenant davantage le rôle de la signalisation TGR5 dans la régulation négative de la réponse inflammatoire aux bactéries à Gram négatif (Pols *et al.*, 2011a). Les souris TGR5^{-/-} présentent une plus grande sensibilité à développer une nécrose et une inflammation du foie en réponse à une injection de LPS par rapport aux souris de type sauvage (Wang *et al.*, 2011). En conséquence, l'activation du TGR5 contribue à une hépato-protection (Merlen *et al.*, 2019).

La quantification par RT-qPCR de l'expression des tissus hépatique, intestinale et adipeux blanc de l'ARNm du gène codant la cytokine anti-inflammatoire, IL10, a montré que le régime HFD induit une faible production d'IL10 et que les souris TGR5^{-/-} avaient moins exprimées cette interleukine comparée aux souris WT. L'effet anti-inflammatoire de TGR5 est médié par l'inhibition de la voie de signalisation de NF- κ B (*Nuclear Factor – kappa B*), en supprimant son activité de transcription (Pols *et al.*, 2011a ; Wang *et al.*, 2011 ; Guo *et al.*, 2015), ainsi que par une production accrue de la cytokine anti-inflammatoire, l'IL-10 (Haselow *et al.*, 2013).

En outre, conformément à ce qui a été rapporté dans la littérature, le régime HFD a conduit à une augmentation de la perméabilité intestinale en réduisant l'expression des protéines de jonction serrées, y compris les occludines intestinales, ZO1 (Zonulaoccludens-1) et la Cld7 (claudines 7) (Cani *et al.*, 2008 ; de La Serre *et al.*, 2010 ; Suzuki et Hara, 2010). Dans notre étude, ces protéines (ZO1 et Cld7) sont faiblement exprimées chez les souris TGR5^{-/-} que les souris WT quel que soit le régime alimentaire. Ce constat a été rapporté par Cipriani *et al.* (2013), qui ont montré que les souris TGR5^{-/-} présentent une intégrité réduite de la barrière intestinale associée à une sensibilité accrue à développer une colite sévère en réponse au dextrane sulfate de sodium.

2.5. Préférences alimentaires lipidiques et signalisation via le TGR5

Aucune étude n'est disponible sur la perception orosensorielle des lipides dans le contexte du récepteur TGR5, bien que ce dernier est exprimé dans les papilles gustatives de souris et de l'homme (Murtaza *et al.*, 2017). Par conséquent, nous étions intéressés à évaluer si le comportement de consommation de lipides était modifié chez les souris TGR5^{-/-}. Auparavant, Ozdener *et al.* (2014) ont démontré que les souris WT obèses présentent une préférence réduite pour les graisses. Nous avons observé que l'alimentation HFD induit une diminution significative de la préférence pour l'acide gras alimentaire (acide linoléique) et pour l'huile de colza chez les souris WT. Cependant, les souris TGR5^{-/-} obèses n'ont pas montré cette diminution de la préférence de la matière grasse, ce qui pourrait contribuer à un apport élevé en lipides. Afin d'expliquer ce comportement alimentaire chez des souris TGR5^{-/-} obèses, nous avons isolé et cultivé les cellules des papilles gustatives (*Taste Bud Cells* ; TBC), pour mener des expériences *in vitro*. Nous avons remarqué que la signalisation du Ca²⁺ induite par l'acide linoléique était diminuée dans le TBC des souris WT obèses ; cependant, elle a été augmentée chez les souris TGR5^{-/-}

GLP-1 obèses. [Martin et al. \(2012\)](#) ont rapporté que le GLP-1 , libéré par TBC, pouvait signaler une perception orosensorielle accrue des lipides alimentaires. Par conséquent, nous avons observé que la sécrétion du GLP-1 induite par l'acide gras par le TBC, mais pas celle présente dans la circulation périphérique, était plus élevée chez les souris $\text{TGR5}^{-/-}$ obèses que chez les souris $\text{TGR5}^{-/-}$ nourries avec un ND. Nous pouvons affirmer que la signalisation élevée du Ca^{2+} intracellulaire et la libération élevée de GLP-1 par le TBC des souris $\text{TGR5}^{-/-}$ obèses pourraient contribuer à une préférence élevée pour les lipides alimentaires. Toutefois, il est intéressant de signaler que chez les souris WT, la libération de GLP-1 par les TBC en culture était similaire entre les deux régimes, comme indiqué précédemment ([Ozdener et al., 2014](#)). La suppression du gène TGR5 a entraîné de faibles concentrations plasmatiques de GLP-1 en accord avec plusieurs rapports qui ont montré que l'activation de TGR5 induit la sécrétion de GLP-1 par les cellules L entéroendocrines ([Katsuma et al., 2005](#) ; [Pols et al., 2011b](#)). Il est intéressant de signaler qu'il n'y avait aucune différence de concentrations du GLP-1 circulantes entre les souris $\text{TGR5}^{-/-}$ obèses et les $\text{TGR5}^{-/-}$ non obèses. Le même constat a été rapporté chez l'être humain, où la sécrétion de GLP-1 reste inchangée entre les obèses et les témoins ([Feinle et al., 2002](#) ; [Adam et Westerterp-Plantenga, 2005](#)).

L'expression du capteur lipidique CD36 dans le TBC n'est pas modifiée entre les deux types de souris nourries avec le même régime. Il a été rapporté qu'une exposition aiguë de TBC fongiforme de l'homme et de la souris à des acides gras à longue chaîne diminue la localisation des radeaux lipidiques membranaires de CD36. Cette diminution se trouve exagérée par la consommation d'un HFD, qui diminue également le CD36 total, reflétant probablement l'effet d'une exposition chronique à un excès d'acides gras ([Ozdener et al., 2014](#)), qui pourrait constituer un événement compensatoire servant à améliorer l'amplification du signal comme indiqué pour d'autres récepteurs couplés aux protéines G ([Ostrom et Insel, 2004](#)). Cette amplification pourrait impliquer, au moins en partie, la libération accrue de GLP-1 comme cela a été observé chez les souris $\text{TGR5}^{-/-}$ obèses.

L'environnement intra-papillaire contrôle également le comportement alimentaire via des mécanismes *in situ*. Pour renforcer cette notion, nous avons en outre évalué les concentrations de PYY, le peptide le plus anorexigène du tractus gastro-intestinal. Nos résultats ont montré que les concentrations circulantes de PYY ont été fortement réduites chez les souris $\text{TGR5}^{-/-}$ obèses. De même, la libération de PYY par les TBC en culture de

souris contrôle, induite par l'acide linoléique et par l'agoniste TGR5 était inférieure aux concentrations basales. Ces observations suggèrent qu'une faible libération de PYY entraînera une augmentation de la consommation des graisses *via* sa faible action sur le nerf vague (provenant de l'intestin) ou *via* le nerf glossopharyngien (provenant de l'épithélium buccal gustatif). Nos observations peuvent être corroborées par un récent rapport qui a montré que la sécrétion intestinale de PYY est fortement régulée par les sels biliaires *via* leur action sur TGR5 (Kuhre *et al.*, 2018). Cependant, la façon dont PYY est réellement libérée *via* TGR5 reste à étudier.

3. ASSOCIATION DU POLYMORPHISME DU GÈNE TGR5 AVEC L'OBÉSITÉ

Très peu d'études ont été consacrées à l'identification des polymorphismes du gène codant pour TGR5 (Martinot *et al.*, 2017). Conformément à son rôle anti-inflammatoire, des variantes génétiques de TGR5 ont été analysées chez des patients souffrant de cholangite sclérosante primitive, une maladie inflammatoire chronique des voies biliaires associée à une colite ulcéreuse (Hov *et al.*, 2010). Plusieurs mutations non synonymes (mutations menant à des séquences polypeptidiques différentes) et polymorphismes mononucléotidiques (SNP) ont été identifiés. Cependant, seulement le SNP rs11554825 entraînant la perte de fonction de TGR5 a été associé au développement de cette pathologie. Camilleri *et al.* (2011) ont observé que la variation de TGR5 peut contribuer à une altération du transit colique chez les patients ayant des troubles digestifs fonctionnels, toutefois, le SNP rs11554825 étudié n'est pas encore prouvé pour avoir des conséquences fonctionnelles et qu'il ne peut donc servir que de marqueur d'une association génétique. De par ses fonctions de signalisation endocrinienne importante, Müssig *et al.* (2009) ont étudié dans une cohorte de sujets blancs à risque accru de diabète de type 2 si une variation génétique du gène TGR5 contribue à des phénotypes prédiabétiques, tels qu'une distribution disproportionnée des graisses, une résistance à l'insuline ou un dysfonctionnement des cellules β . Ils ont montré que le SNP rs3731859 n'est pas associé au développement de phénotypes prédiabétiques chez la population étudiée.

Quant à l'association des variations génétiques de TGR5 avec l'obésité, très peu d'études qui sont publiées à ce jour. Afin de renforcer cette relation éventuelle, nous avons étudié le polymorphisme génétique du gène codant le TGR5 et l'obésité chez les sujets humains. Deux polymorphismes mononucléotidiques (SNP) rs11554825 et rs3731859 ont été analysés chez des sujets obèses et des sujets témoins.

En comparant la distribution des fréquences alléliques et génotypiques des deux SNP étudiées, de notre population avec celles publiées sur la base de données *ensembl*⁴. Nous avons constaté que la fréquence de l'allèle mineur (T) du rs11554825 de notre population (34,25 %) est proche de celle de la population générale (44,9 %), mais éloignée de celle de la population africaine (9,8 %). La distribution des fréquences génotypiques CC/CT/TT de notre population (44,09 % ; 43,31 % et 12,60 % respectivement) est aussi proche de celle de la population générale (34,9 % ; 40,5 % et 24,6 % respectivement).

Concernant le SNP rs3731859, notre population présentait une fréquence de l'allèle mineur A (70,87 %) plus élevée que celle de la population générale (44,9 %) et africaine (9,8 %). Pour la distribution des fréquences génotypiques GG/GA/AA de notre population (7,09 % ; 44,09 % et 48,82 % respectivement), elle est différente de celle de la population générale (34,9 % ; 40,5 % et 24,6 % respectivement) et de la population africaine (81,1 % ; 18,2 % et 0,8 % respectivement).

Les résultats du génotypage TGR5 du SNP rs3731859 n'ont montré aucune association entre les variants du rs3731859 et l'obésité. Ceci est contraire à l'étude de (Müssig *et al.*, 2009), qui a révélé une association entre un polymorphisme nucléotidique unique, le rs3731859 du gène TGR5 et l'IMC chez une population obèse.

Pour le SNP rs11554825, nos résultats ont montré que les génotypes CC/CT étaient plus répandus chez les sujets obèses, tandis que le génotype TT était plus répandu chez les sujets témoins. Cela suggère qu'il existe une association entre les variations du génotype TGR5 (rs11554825) et l'obésité chez la population d'enfants concernée, et le génotype TT confère plus de protection par rapport au génotype CC/CT.

⁴ http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/

Conclusion

CONCLUSION

Notre travail a pour objectifs d'étudier d'une part le contrôle de la régulation de la prise alimentaire à court terme et en conditions de vie libre, *via* l'évaluation subjective et objective de l'appétit, et de rechercher les facteurs intrinsèques et extrinsèques à l'alimentation, pouvant moduler cette régulation. Et d'autre part, mettre en évidence chez un modèle animal, une voie de signalisation *via* le récepteur TGR5 dans l'homéostasie lipido-glucidique et la modulation des préférences alimentaires, et par conséquent l'implication de ce récepteur dans l'obésité. Une association éventuelle du polymorphisme du gène codant le TGR5 avec l'obésité, a été également étudiée chez une population d'enfants.

Au terme de ce travail, concernant l'étude des déterminants comportementaux de l'appétit, nous avons abouti aux principaux résultats suivants :

L'estimation subjective sur EVA (échelle visuelle analogique) montre que les sujets ont une grande variabilité d'appréciation des sensations subjectives de l'appétit. Nos sujets sont classés comme ayant de hautes sensations de faim et d'envie de manger. Les apports énergétiques sont significativement corrélés avec les scores subjectifs de la faim ($p < 0,001$), de l'envie de manger ($p < 0,001$) et de la consommation prospective ($p < 0,01$). Ils sont plus élevés lorsque la durée préprandiale séparant le repas de la prise alimentaire précédente est élevée ($p < 0,001$).

Chez nos sujets, le déjeuner est le repas le plus important de la journée. Ce repas semble un élément déterminant de l'apport énergétique de la prise alimentaire ($p < 0,001$). La majorité des sujets (84,4 %) déclare avoir l'habitude de consommer le plat servi. Les sujets ayant l'habitude de consommer le plat servi ont des apports énergétiques plus élevés ($p = 0,021$). Les apports nutritionnels augmentent avec le nombre de constituants consommés du repas ($p < 0,001$). La plupart des sujets (88,5 %) ont pris leurs repas accompagnés, toutefois la convivialité ne semble pas avoir d'effet sur la consommation alimentaire. Le repas servi a été apprécié par 55,8 % des sujets. Une influence positive de la palatabilité du plat servi ($p = 0,04$) et du plat de résistance ($p < 0,01$) sur les apports énergétiques moyens a été observée. Aussi, les apports lipidiques sont plus élevés lorsque le plat est considéré comme agréable ($p = 0,02$). Egalement, les plats considérés plus agréables sont ceux ayant les densités énergétiques les plus élevées.

A la fin de la prise du repas, les scores du niveau de rassasiement sont associés avec les apports nutritionnels. Les scores subjectifs du plaisir gustatif sont corrélés avec les apports caloriques ($p < 0,001$), protéiques ($p < 0,001$) et lipidiques ($p < 0,001$). Ceux de la plénitude gastrique sont aussi corrélés aux apports caloriques ($p = 0,02$), glucidiques ($p = 0,001$) et en fibres ($p < 0,001$). La densité énergétique des plats servis est positivement corrélée avec les scores subjectifs du rassasiement ($p = 0,02$), et négativement corrélée les scores subjectifs de la plénitude gastrique ($p = 0,01$). Par contre, aucune association n'a été observée entre la densité énergétique et le plaisir gustatif procuré par le plat servi. Les scores de rassasiement, du plaisir gustatif et de la plénitude gastrique, sont positivement corrélés avec le nombre de constituants ingérés. Mais seule la sensation du plaisir gustatif est influencée par l'agréabilité du plat servi ($p = 0,03$).

La durée de la prise du repas diffère significativement d'un plat à un autre. Elle est plus élevée en jours de week-end qu'en jours de semaine. Par contre, elle n'est pas liée à la préférence du plat servi, ni à la présence de convives. La durée postprandiale ou durée de satiété, est positivement corrélée avec les scores subjectifs du rassasiement ($p < 0,001$) et du plaisir gustatif ($p = 0,002$), mais pas avec celles de la plénitude gastrique. Elle est aussi positivement corrélée avec la densité énergétique des plats servis ($p = 0,004$) et avec tous les apports nutritionnels du repas.

Les apports énergétiques sont positivement corrélés avec la densité énergétique des repas ($p = 0,001$). Egalement, une corrélation positive a été observée entre la densité énergétique et les apports lipidiques ($p < 0,001$). Les apports en protéines sont fortement corrélés avec les sensations de rassasiement ($p < 0,001$). La durée postprandiale est positivement corrélée aux apports protéiques. Cette relation est plus importante comparée à celle des glucides et les lipides, montrant que les protéines ont un effet rassasiant et un pouvoir satiétogène plus important, que ceux des glucides et des lipides. Les apports en fibres étaient corrélés avec l'estimation des sensations subjectives de rassasiement ($p = 0,008$) et encore plus avec la plénitude gastrique ($p = 0,005$). Une association positive est également observée entre les apports en fibres et la durée de la satiété ($p = 0,01$). Ce qui montre que les fibres alimentaires jouaient un rôle dans le rassasiement et la satiété.

L'ensemble de ces résultats affirme que le contrôle de l'appétit et du rassasiement et par conséquent de la prise alimentaire, s'avère très complexe, tant sur le plan physiologique que comportemental. De même, son évaluation *via* l'estimation des

sensations subjectives, les apports nutritionnels et les intervalles interprandiaux, est également très complexe, du fait de la multiplicité de facteurs externes pouvant moduler la régulation physiologique interne de la faim, le rassasiement et la satiété au-delà des signaux physiologiques. Ces facteurs sont liés aux propriétés nutritionnelles et physicochimiques de l'aliment même, les caractéristiques du mangeur ainsi que les conditions environnementales dans lesquelles y pris le repas.

La mise en évidence une voie de signalisation via le récepteur TGR5 dans l'homéostasie lipido-glucidique et son implication dans la modulation des préférences alimentaires, nous a permis d'aboutir aux résultats suivants :

L'effet obésogène du régime hyperlipidique (HFD, *high fat diet*) est plus prononcé chez les souris transgéniques (TGR5^{-/-}). Cela s'explique en partie par des prises alimentaires et énergétiques plus importantes chez les souris TGR5^{-/-}. L'absence du gène TGR5 a induit une faible dépense énergétique. Le haut degré d'obésité chez les souris transgéniques pourrait être causé par une résistance élevée à l'insuline.

L'alimentation HFD induit une diminution significative de la préférence pour les lipides chez les souris WT. Cependant, les souris TGR5^{-/-} obèses n'ont pas montré cette diminution de la préférence en matière grasse, mais elles sont comportées comme des animaux WT, ce qui pourrait contribuer à un apport élevé en matières grasses. Les résultats des tests *in vitro* effectués sur les cellules gustatives (TBC, *taste bud cells*) affirment que la signalisation élevée de Ca²⁺ et la libération élevée de GLP-1, induites par l'acide gras, par le TBC des souris TGR5^{-/-} obèses pourraient contribuer à une préférence élevée pour les graisses.

Une forte accumulation de graisse dans le foie des souris TGR5^{-/-} obèses pourrait être due à une faible oxydation des lipides, causée par une faible expression de l'ARNm de PPAR α et CPT1 β . Dans le foie des souris TGR5^{-/-} obèses, les faibles transcrits ACC1 et FAS favoriseront la conversion de l'acétyl-CoA en cholestérol plutôt qu'en malonyl Co-A, et ce phénomène contribuera davantage à l'augmentation des lipides hépatiques.

Une réponse inflammatoire a été observée en cas d'une alimentation HFD, mais d'une façon plus prononcée chez les souris transgéniques. Cette réponse se traduit par une expression élevée d'ARNm d'IL-6, IL-1 β et TNF- α dans les tissus hépatique, adipeux et intestinal. L'inflammation du foie est associée à une stéatose hépatique élevée chez les

souris TGR5^{-/-} obèses, qui présentaient des taux sanguins de lipopolysaccharide (LPS) exorbitants. Cela suggère que l'absence du gène TGR5 augmente à la hausse le statut inflammatoire, alors que son activation du TGR5 exerce une réponse anti-inflammatoire et contribue à l'hépto-protection.

L'étude du polymorphisme génétique mononucléotidique (SNP rs11554825) du TGR5 dans l'obésité a montré que les génotypes CC/CT étaient plus répandus chez les sujets obèses, tandis que le génotype TT était plus répandu chez les sujets témoins. Cela suggère qu'il existe une association entre les variations génotypiques du TGR5 (SNP rs11554825) et l'obésité, et le génotype TT confère plus de protection par rapport au génotype CC/CT. Cependant, ces résultats devraient être confirmés dans une large population de sujets obèses à l'avenir.

En perspective, nous estimons qu'il serait intéressant de poursuivre cette investigation sur certains axes de recherche future :

- Etudier l'effet de certaines habitudes alimentaires sur le contrôle de l'appétit et de la prise alimentaire, telle que l'effet de la consommation des plats traditionnels comparés aux plats dits modernes au cours d'un repas sur les niveaux de consommation alimentaire.
- Comparer la validité des résultats de prédiction des niveaux d'apports alimentaires suivant l'estimation des sensations subjectives de l'appétit par la méthode d'échelle visuelle analogique, par rapport à d'autres méthodes utilisées dans ce contexte telle que la méthode d'échelle catégorielle et les méthodes à système électronique.
- Inclure le dosage des marqueurs biologiques hormonaux tels que : GLP-1, PYY ; CCK, leptine, ghréline, etc. dans le protocole expérimental de ce type d'étude.
- Explorer d'autres mécanismes sous-jacents qui pourraient contribuer à un degré élevé d'obésité, marqué par une dyslipidémie élevée, notamment chez les souris TGR5^{-/-} ;
- Chercher d'autres mécanismes de signalisation *via* le TGR5 dans la modulation des préférences alimentaires lipidiques et le contrôle de la prise alimentaire ;
- Elucider le rôle et les voies de signalisation du TGR5 dans la transmission des signaux de satiété.
- Etudier l'association d'autres variations génotypiques du gène TGR5 avec l'obésité, sur une grande population d'âge plus large.

Références bibliographiques

- Aboura, I. (2018). Effet anti-inflammatoire et anti obésité des extraits polyphénoliques de feuilles de caroube" *Ceratonia siliqua*" et cladode de figuier de barbarie" *Opuntia ficus-indica*".Thèse de Doctorat 3e cycle - LMD, Université Abou Bekr Belkaid - Tlemcen, Algérie.193 pages.
- Ackman, R. (1998) Remarks on official methods employing boron trifluoride in the preparation of methyl esters of the fatty acids of fish oils. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, **75** (4): 541-545.
- Adam, T. C. et Westerterp-Plantenga, M. S. (2005) Glucagon-like peptide-1 release and satiety after a nutrient challenge in normal-weight and obese subjects. *The British journal of nutrition*, **93** (6): 845-851.
- Akhavan, T., Luhovyy, B. L. et Anderson, G. H. (2011) Effect of drinking compared with eating sugars or whey protein on short-term appetite and food intake. *International Journal of Obesity*, **35** (4): 562-569.
- Alemi, F., Kwon, E., Poole, D. P., Lieu, T., Lyo, V., Cattaruzza, F., Cevikbas, F., Steinhoff, M., Nassini, R. et Materazzi, S. (2013) The TGR5 receptor mediates bile acid-induced itch and analgesia. *The Journal of clinical investigation*, **123** (4): 1513.
- Almiron-Roig, E., Flores, S. Y. et Drewnowski, A. (2004) No difference in satiety or in subsequent energy intakes between a beverage and a solid food. *Physiology & behavior*, **82** (4): 671-677.
- Almiron-Roig, E., Chen, Y. et Drewnowski, A. (2003) Liquid calories and the failure of satiety: how good is the evidence? *Obesity Reviews*, **4** (4): 201-212.
- Arvaniti, K., Richard, D. et Tremblay, A. (2000) Reproducibility of energy and macronutrient intake and related substrate oxidation rates in a buffet-type meal. *British Journal of Nutrition*, **83** (5): 489-495.
- Badman, M. K. et Flier, J. S. (2005) The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars. *Science*, **307** (5717): 1909-1914.
- Balthasar, N., Dalgaard, L. T., Lee, C. E., Yu, J., Funahashi, H., Williams, T., Ferreira, M., Tang, V., McGovern, R. A. et Kenny, C. D. (2005) Divergence of melanocortin pathways in the control of food intake and energy expenditure. *Cell*, **123** (3): 493-505.
- Barichon, C., Correia, C. et Tordjmann, T. (2016) La prolifération des cholangiocytes induite par les acides biliaires: place du récepteur TGR5. *médecine/sciences*, **32** (6-7): 585-587.
- Barkeling, B., Rössner, S. et Sjöberg, A. (1995) Methodological studies on single meal food intake characteristics in normal weight and obese men and women. *International journal of obesity*, **19** 284-284.
- Basdevant, A. (1999) Le comportement alimentaire. *Cahier de Nutrition et de Diététique*, **34** (hors série): 74-77.
- Basdevant, A., Bouillot, J.-L., Clément, K., Oppert, J.-M. et Touniam, P. (2011). *Traité médecine et chirurgie de l'obésité*. Lavoisier.
- Batterham, R. L., Cohen, M. A., Ellis, S. M., Le Roux, C. W., Withers, D. J., Frost, G. S., Ghatei, M. A. et Bloom, S. R. (2003) Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3–36. *New England Journal of Medicine*, **349** (10): 941-948.
- Batterham, R. L., Heffron, H., Kapoor, S., Chivers, J. E., Chandarana, K., Herzog, H., Le Roux, C. W., Thomas, E. L., Bell, J. D. et Withers, D. J. (2006) Critical role for peptide YY in protein-mediated satiation and body-weight regulation. *Cell metabolism*, **4** (3): 223-233.
- Beglinger, C. et Degen, L. (2004) Fat in the intestine as a regulator of appetite—role of CCK. *Physiology & Behavior*, **83** (4): 617-621.

- Bellisle, F. (2005a) Faim et satiété, contrôle de la prise alimentaire. *EMC-Endocrinologie*, **2** (4): 179-197.
- Bellisle, F. (2005b) Faim et satiété, contrôle de la prise alimentaire. *EMC - Endocrinologie*, **2** (4): 179-197.
- Bellisle, F. (2005c) Nutrition and health in France: dissecting a paradox. *Journal of the American Dietetic Association*, **105** (12): 1870-1873.
- Bellisle, F. (2010) Densité énergétique et prise alimentaire. *Cahiers de nutrition et de diététique*, **45** 169-173.
- Bellisle, F. et Dalix, A.-M. (2001) Cognitive restraint can be offset by distraction, leading to increased meal intake in women-. *The American journal of clinical nutrition*, **74** (2): 197-200.
- Bellisle, F., Lucas, F., Amrani, R. et Le Magnen, J. (1984) Deprivation, palatability and the micro-structure of meals in human subjects. *Appetite*, **5** (2): 85-94.
- Benelam, B. (2009a) Satiating, satiety and their effects on eating behaviour. *British Nutrition Foundation, London, UK*, **34** 126-173.
- Benelam, B. (2009b) Satiety and the anorexia of ageing. *British journal of community nursing*, **14** (8): 332-335.
- Benyaich, A. et Benyaich, K. (2017) Les peptides orexigènes et anorexigènes impliqués dans la régulation centrale et périphérique du comportement alimentaire. *Pratiques en Nutrition: santé et alimentation*,
- Bernardis, L. L. et Bellinger, L. L. (1996) The lateral hypothalamic area revisited: ingestive behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **20** (2): 189-287.
- Berrichi, M., Hichami, A., Addou-Klouche, L., Sayed Khan, A. et Khan, N. A. (2020) CD36 and GPR120 Methylation Associates with Orosensory Detection Thresholds for Fat and Bitter in Algerian Young Obese Children. *Journal of clinical medicine*, **9** (6): 1956.
- Berridge, K. C. et Robinson, T. E. (2003) Parsing reward. *Trends in neurosciences*, **26** (9): 507-513.
- Berthoud, H.-R. (2004) Mind versus metabolism in the control of food intake and energy balance. *Physiology & behavior*, **81** (5): 781-793.
- Besnard, P., Passilly-Degrace, P. et Khan, N. A. (2016) Taste of fat: a sixth taste modality? *Physiological Reviews*, **96** (1): 151-176.
- Beutler, B. et Rietschel, E. T. (2003) Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. *Nature Reviews Immunology*, **3** (2): 169.
- Bianco, A. C., Salvatore, D., Gereben, B., Berry, M. J. et Larsen, P. R. (2002) Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine Reviews*, **23** (1): 38-89.
- Bihan, H., Choleau, C., Cohen, R. et Reach, G. (2007) Obésité, insulino-résistance et complications métaboliques: ce que l'obésité morbide apprend au médecin. *La Presse Médicale*, **36** (12): 1893-1897.
- Blom, W. A., Lluch, A., Stafleu, A., Vinoy, S., Holst, J. J., Schaafsma, G. et Hendriks, H. F. (2006) Effect of a high-protein breakfast on the postprandial ghrelin response-. *The American journal of clinical nutrition*, **83** (2): 211-220.
- Blom, W. A., Stafleu, A., de Graaf, C., Kok, F. J., Schaafsma, G. et Hendriks, H. F. (2005) Ghrelin response to carbohydrate-enriched breakfast is related to insulin-. *The American journal of clinical nutrition*, **81** (2): 367-375.
- Bludell, J., Lawton, C., Cotton, J. et Macdiarmid, J. I. (1996) Control of human appetite: implications for the intake of dietary fat. *Annual review of nutrition*, **16** (1): 285-319.
- Blundell, J. E. (1991) Pharmacological approaches to appetite suppression. *Trends in pharmacological sciences*, **12** 147-157.

- Blundell, J. E. (2007). De l'intérêt du contrôle de l'appétit. *Danone Nutritopics, Danone, Research Centre Daniel Carasso*. N°34: 20.
- Blundell, J. E., De Graaf, C., Hulshof, T., Jebb, S., Livingstone, B., Lluch, A., Mela, D., Salah, S., Schuring, E. et Van Der Knaap, H. (2010) Appetite control: methodological aspects of the evaluation of foods. *Obesity Reviews*, **11** (3): 251-270.
- Blundell, J. E., Gibbons, C., Caudwell, P., Finlayson, G. et Hopkins, M. (2015) Appetite control and energy balance: impact of exercise. *Obesity Reviews*, **16** 67-76.
- Blundell, J. E., Green, S. et Burley, V. (1994) Carbohydrates and human appetite. *The American journal of clinical nutrition*, **59** (3): 728S-734S.
- Blundell, J. E. et King, N. A. (1996) Overconsumption as a cause of weight gain: behavioural-physiological interactions in the control of food intake (appetite). *Ciba Foundation symposium*, **201** 138-154; discussion 154-138, 188-193.
- Blundell, J. E., Stubbs, R. J., Hughes, D. A., Whybrow, S. et King, N. A. (2003) Cross talk between physical activity and appetite control: does physical activity stimulate appetite? *Proceedings of the Nutrition Society*, **62** (3): 651-661.
- Bouret, S. G., Draper, S. J. et Simerly, R. B. (2004) Formation of projection pathways from the arcuate nucleus of the hypothalamus to hypothalamic regions implicated in the neural control of feeding behavior in mice. *Journal of Neuroscience*, **24** (11): 2797-2805.
- Brand-Miller, J. C., Holt, S. H., Pawlak, D. B. et McMillan, J. (2002) Glycemic index and obesity. *The American journal of clinical nutrition*, **76** (1): 281S-285S.
- Probeck, J. R. (1948) Food intake as a mechanism of temperature regulation. *The Yale journal of biology and medicine*, **20** (6): 545.
- Broeders, E. P., Nascimento, E. B., Havekes, B., Brans, B., Roumans, K. H., Tailleux, A., Schaart, G., Kouach, M., Charton, J. et Deprez, B. (2015) The bile acid chenodeoxycholic acid increases human brown adipose tissue activity. *Cell Metabolism*, **22** (3): 418-426.
- Bruce, J. S. et Salter, A. M. (1996) Metabolic fate of oleic acid, palmitic acid and stearic acid in cultured hamster hepatocytes. *Biochemical Journal*, **316** (3): 847-852.
- Brunstrom, J. M. et Mitchell, G. L. (2006) Effects of distraction on the development of satiety. *British Journal of Nutrition*, **96** (4): 761-769.
- Burger, K. S., Fisher, J. O. et Johnson, S. L. (2011) Mechanisms behind the portion size effect: visibility and bite size. *Obesity*, **19** (3): 546-551.
- Callahan, H., Cummings, D., Pepe, M., Breen, P., Matthys, C. et Weigle, D. (2004) Postprandial suppression of plasma ghrelin level is proportional to ingested caloric load but does not predict intermeal interval in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **89** 1319-1324.
- Calmus, Y., Guehot, J., Podevin, P., Bonnefis, M. T., Giboudeau, J. et Poupon, R. (1992) Differential effects of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids on interleukin 1, interleukin 6 and tumor necrosis factor- α production by monocytes. *Hepatology*, **16** (3): 719-723.
- Calvez, J. (2010). Stress et prise alimentaire-Application à l'étude de l'effet anti-stress d'un extrait de levure chez le rat. Thèse de Doctorat, AgroParisTech, France. 256 pages.
- Camilleri, M., Vazquez Roque, M. I., Carlson, P., Burton, D., Wong, B. S. et Zinsmeister, A. R. (2011) Association of bile acid receptor TGR5 variation and transit in health and lower functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterology & Motility*, **23** (11): 995.
- Campfield, L. A., Smith, F. J., Rosenbaum, M. et Hirsch, J. (1996) Human eating: evidence for a physiological basis using a modified paradigm. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **20** (1): 133-137.

- Cani, P. D., Bibiloni, R., Knauf, C., Waget, A., Neyrinck, A. M., Delzenne, N. M. et Burcelin, R. (2008) Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, **57** (6): 1470-1481.
- Cani, P. D., Neyrinck, A. M., Maton, N. et Delzenne, N. M. (2005) Oligofructose promotes satiety in rats fed a high fat diet: involvement of glucagon like peptide-1. *Obesity Research*, **13** (6): 1000-1007.
- Carbonnel, F., Lemann, M., Rambaud, J. C., Munder, O. et Jian, R. (1994) Effect of the energy density of a solid-liquid meal on gastric emptying and satiety. *The American journal of clinical nutrition*, **60** (3): 307-311.
- Carino, A., Cipriani, S., Marchianò, S., Biagioli, M., Scarpelli, P., Zampella, A., Monti, M. C. et Fiorucci, S. (2017) Gpbar1 agonism promotes a Pgc-1 α -dependent browning of white adipose tissue and energy expenditure and reverses diet-induced steatohepatitis in mice. *Scientific Reports*, **7** (1): 1-13.
- Carino, A., Marchiano, S., Biagioli, M., Bucci, M., Vellecco, V., Brancaleone, V., Fiorucci, C., Zampella, A., Monti, M. C. et Distrutti, E. (2019) Agonism for the bile acid receptor GPBAR1 reverses liver and vascular damage in a mouse model of steatohepatitis. *The FASEB Journal*, **33** (2): 2809-2822.
- Chapelot, D. (2004). Les comportements alimentaires. Tec & Doc.
- Chapelot, D. (2013). Quantifying satiation and satiety. Satiation, satiety and the control of food intake. Elsevier. 12-39.
- Chapelot, D., Aubert, R., Marmonier, C., Chabert, M. et Louis-Sylvestre, J. (2000) An endocrine and metabolic definition of the intermeal interval in humans: evidence for a role of leptin on the prandial pattern through fatty acid disposal. *The American journal of clinical nutrition*, **72** (2): 421-431.
- Chen, X., Lou, G., Meng, Z. et Huang, W. (2011) TGR5: a novel target for weight maintenance and glucose metabolism. *Experimental Diabetes Research*, **2011** 853501.
- Chen, X., Xu, H., Ding, L., Lou, G., Liu, Y., Yao, Y., Chen, L., Huang, W. et Fu, X. (2015) Identification of miR-26a as a target gene of bile acid receptor GPBAR-1/TGR5. *PLoS One*, **10** (6): e0131294.
- Chiang, J. Y. et Ferrell, J. M. (2018) Bile acid metabolism in liver pathobiology. *Gene Expression The Journal of Liver Research*, **18** (2): 71-87.
- Chiva, M. (1992) Devenir grand. *Nourritures d'enfance. Souvenirs aigres-doux, Danziger C.(coord.) OCHA, Aurtement, Coll. Mutations/Mangeurs*, **129** 159-167.
- Chiva, M. (2000) Food selection through life span: Discrete changes or continuous processes. *Food Selection: From genes to culture*,
- Christophe, J. (1998) Is There Appetite after GLP-1 and PACAP? *Annals of the New York Academy of Sciences*, **865** (1): 323-335.
- Cipriani, S., Mencarelli, A., Chini, M. G., Distrutti, E., Renga, B., Bifulco, G., Baldelli, F., Donini, A. et Fiorucci, S. (2013) Correction: The Bile Acid Receptor GPBAR-1 (TGR5) Modulates Integrity of Intestinal Barrier and Immune Response to Experimental Colitis. *PLoS One*, **8** (1):
- CIQUAL (2012). Centre d'Information sur la Qualité des Aliments.Composition nutritionnelle des aliments. Table CIQUAL. [consulté le, 15/10/2013].
- Clark, M. J. et Slavin, J. L. (2013) The effect of fiber on satiety and food intake: a systematic review. *Journal of the American College of Nutrition*, **32** (3): 200-211.
- Claudel, T., Staels, B. et Kuipers, F. (2005) The Farnesoid X receptor: a molecular link between bile acid and lipid and glucose metabolism. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **25** (10): 2020-2030.

- Claudel, T. et Trauner, M. (2020) Bile Acids as Signaling Molecules. *The Liver: Biology and Pathobiology*, 299-312.
- Claudel, T., Zollner, G., Wagner, M. et Trauner, M. (2011) Role of nuclear receptors for bile acid metabolism, bile secretion, cholestasis, and gallstone disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, **1812** (8): 867-878.
- Clemente-Postigo, M. Q.-O., MI, Murri, M., Boto-Ordoñez, M., Perez-Martinez, P., Andres-Lacueva, C., Cardona, F. et Tinahones, F. (2012) Endotoxin increase after fat overload is related to postprandial hypertriglyceridemia in morbidly obese patients. *Journal of Lipid Research*, **53** 973–978.
- Cummings, D. E. et Foster, K. E. (2003) Ghrelin-leptin tango in body-weight regulation. *Gastroenterology*, **124** (5): 1532-1535.
- Cummings, D. E., Frayo, R. S., Marmonier, C., Aubert, R. et Chapelot, D. (2004) Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **287** (2): E297-E304.
- Cummings, D. E. et Overduin, J. (2007) Gastrointestinal regulation of food intake. *The Journal of clinical investigation*, **117** (1): 13-23.
- Daddoun, F. et Romon, M. (2004) Régulation physiologique du comportement alimentaire. *Cahiers de nutrition et de diététique*, **39** (6): 422-428.
- Dadoun, F. (2002). Prise alimentaire: qui contrôle quoi? Annales d'endocrinologie, Masson.
- Dando, R. (2020) Satiety, Taste and The Cephalic Phase: A Crossover Designed Pilot Study into Taste and Glucose Response. *Foods*, **9** (11): 1578.
- Daoudi, H., Plesník, J., Sayed, A., Šerý, O., Rouabah, A., Rouabah, L. et Khan, N. (2015) Oral fat sensing and CD36 gene polymorphism in Algerian lean and obese teenagers. *Nutrients*, **7** (11): 9096-9104.
- Date, Y., Kojima, M., Hosoda, H., Sawaguchi, A., Mondal, M. S., Suganuma, T., Matsukura, S., Kangawa, K. et Nakazato, M. (2000) Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*, **141** (11): 4255-4261.
- Date, Y., Toshinai, K., Koda, S., Miyazato, M., Shimbara, T., Tsuruta, T., Nijjima, A., Kangawa, K. et Nakazato, M. (2005) Peripheral interaction of ghrelin with cholecystokinin on feeding regulation. *Endocrinology*, **146** (8): 3518-3525.
- de Barros, J.-P. P., Gautier, T., Sali, W., Adrie, C., Choubley, H., Charron, E., Lalande, C., Le Guern, N., Deckert, V. et Monchi, M. (2015) Quantitative lipopolysaccharide analysis using HPLC/MS/MS and its combination with the limulus amoebocyte lysate assay. *Journal of Lipid Research*, **56** (7): 1363-1369.
- de Castro, J. M. (1987) Macronutrient relationships with meal patterns and mood in the spontaneous feeding behavior of humans. *Physiology & Behavior*, **39** (5): 561-569.
- de Castro, J. M. (1997) Socio-cultural determinants of meal size and frequency. *British Journal of Nutrition*, **77** (S1): S39-S55.
- de Castro, J. M. et Elmore, D. K. (1988) Subjective hunger relationships with meal patterns in the spontaneous feeding behavior of humans: Evidence for a causal connection. *Physiology & Behavior*, **43** (2): 159-165.
- De Graaf, C. (1993) The validity of appetite ratings. *Appetite*,
- De Graaf, C., Blom, W. A., Smeets, P. A., Stafleu, A. et Hendriks, H. F. (2004) Biomarkers of satiation and satiety. *The American journal of clinical nutrition*, **79** (6): 946-961.
- De Irala-Estevez, J., Groth, M. V., Johansson, L., Oltersdorf, U., Prattala, R. et Martinez-Gonzalez, M. (2000) A systematic review of socio-economic differences in food habits

- in Europe: consumption of fruit and vegetables. *European Journal of Clinical Nutrition*, **54** (9): 706-714.
- de La Serre, C. B., Ellis, C. L., Lee, J., Hartman, A. L., Rutledge, J. C. et Raybould, H. E. (2010) Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **299** (2): G440-G448.
- de Reynal, B. (2010). Monographie : Régulation de l'appétit et troubles du comportement alimentaire. *Fondation Louis Bonduelle*. Valérie Godefroy. 44.
- Deighton, K., Frampton, J. et Gonzalez, J. T. (2016) Test-meal palatability is associated with overconsumption but better represents preceding changes in appetite in non-obese males. *British Journal of Nutrition*, **116** (5): 935-943.
- Dikeman, C. L., Murphy, M. R. et Fahey Jr, G. C. (2006) Dietary fibers affect viscosity of solutions and simulated human gastric and small intestinal digesta. *The Journal of Nutrition*, **136** (4): 913-919.
- Djeziri, F. Z., Belarbi, M., Murtaza, B., Hichami, A., Benammar, C. et Khan, N. A. (2018) Oleonic acid improves diet-induced obesity by modulating fat preference and inflammation in mice. *Biochimie*, **152** 110-120.
- Donepudi, A. C., Boehme, S., Li, F. et Chiang, J. Y. (2017) G protein coupled bile acid receptor plays a key role in bile acid metabolism and fasting induced hepatic steatosis in mice. *Hepatology*, **65** (3): 813-827.
- Doyle, S. L., Donohoe, C. L., Lysaght, J. et Reynolds, J. V. (2012) Visceral obesity, metabolic syndrome, insulin resistance and cancer. *Proceedings of the Nutrition Society*, **71** (1): 181-189.
- Dramane, G., Abdoul-Azize, S., Hichami, A., Voegtle, L., Akpona, S., Chouabe, C., Sadou, H., Nieswandt, B., Besnard, P. et Khan, N. A. (2012) STIM1 regulates calcium signaling in taste bud cells and preference for fat in mice. *Journal of Clinical Investigation*, **122** (6): 2267-2282.
- Drewnowski, A. (1998) Energy density, palatability, and satiety: implications for weight control. *Nutrition reviews*, **56** (12): 347-353.
- Drewnowski, A. et Bellisle, F. (2007) Liquid calories, sugar, and body weight—. *The American journal of clinical nutrition*, **85** (3): 651-661.
- Duboc, H., Tache, Y. et Hofmann, A. F. (2014) The bile acid TGR5 membrane receptor: from basic research to clinical application. *Digestive and Liver Disease*, **46** (4): 302-312.
- Eisenstein, J., Roberts, S. B., Dallal, G. et Saltzman, E. (2002) High-protein weight-loss diets: are they safe and do they work? A review of the experimental and epidemiologic data. *Nutrition reviews*, **60** (7): 189-200.
- El-Yassimi, A., Hichami, A., Besnard, P. et Khan, N. A. (2008) Linoleic acid induces calcium signaling, Src kinase phosphorylation, and neurotransmitter release in mouse CD36-positive gustatory cells. *Journal of Biological Chemistry*, **283** (19): 12949-12959.
- Emilien, C. H., Hsu, W. H. et Hollis, J. H. (2020) The Effect of Soluble Fiber Dextrin on Subjective and Physiological Markers of Appetite: A Randomized Trial. *Nutrients*, **12** (11): 3341.
- Englyst, K. N., Vinoy, S., Englyst, H. N. et Lang, V. (2003) Glycaemic index of cereal products explained by their content of rapidly and slowly available glucose. *British Journal of Nutrition*, **89** (3): 329-339.
- Erlanson-Albertsson, C. (2005) How palatable food disrupts appetite regulation. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, **97** (2): 61-73.

- Etievant, P., Bellisle, F., Dallongeville, J., Etilé, F., Guichard, E., Padilla, M. et Romon-Rousseaux, M. (2010). Les comportements alimentaires. Quels en sont les déterminants? Quelles actions, pour quels effets?[Rapport d'expertise]. 178.
- Even, P. C. et Nadkarni, N. A. (2012) Indirect calorimetry in laboratory mice and rats: principles, practical considerations, interpretation and perspectives. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **303** (5): R459-R476.
- Fantino, M. (1996). Mécanismes physiologiques de l'arrêt de la prise alimentaire : le rassasiement n'est pas la satiété. CPC France. 3-12.
- Faucher, P. et Poitou, C. (2016) Physiopathologie de l'obésité. *Revue du rhumatisme monographies*, **83** (1): 6-12.
- Feinle, C., Chapman, I. M., Wishart, J. et Horowitz, M. (2002) Plasma glucagon-like peptide-1 (GLP-1) responses to duodenal fat and glucose infusions in lean and obese men. *Peptides*, **23** (8): 1491-1495.
- Flint, A., Møller, B. K., Raben, A., Sloth, B., Pedersen, D., Tetens, I., Holst, J. J. et Astrup, A. (2006) Glycemic and insulinemic responses as determinants of appetite in humans. *The American journal of clinical nutrition*, **84** (6): 1365-1373.
- Flint, A., Raben, A., Blundell, J. E. et Astrup, A. (2000) Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *International journal of obesity*, **24** (1): 38.
- Flowers, M. T. et Ntambi, J. M. (2008) Role of stearoyl-coenzyme A desaturase in regulating lipid metabolism. *Current opinion in lipidology*, **19** (3): 248.
- Folch, J., Lees, M. et Sloane-Stanley, G. (1957) A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *Journal of Biological Chemistry*, **226** (1): 497-509.
- Foord, S. M., Bonner, T. I., Neubig, R. R., Rosser, E. M., Pin, J.-P., Davenport, A. P., Spedding, M. et Harmar, A. J. (2005) International Union of Pharmacology. XLVI. G protein-coupled receptor list. *Pharmacological Reviews*, **57** (2): 279-288.
- Forde, C. G. (2018). Chapter 7 - Measuring Satiation and Satiety. *Methods in Consumer Research, Volume 2*. G. Ares et P. Varela. Woodhead Publishing. 151-182.
- Forman, B. M., Goode, E., Chen, J., Oro, A. E., Bradley, D. J., Perlmann, T., Noonan, D. J., Burka, L. T., McMorris, T. et Lamph, W. W. (1995) Identification of a nuclear receptor that is activated by farnesol metabolites. *Cell*, **81** (5): 687-693.
- Fraulob, J. C., Ogg-Diamantino, R., Fernandes-Santos, C., Aguila, M. B. et Mandarim-de-Lacerda, C. A. (2010) A mouse model of metabolic syndrome: insulin resistance, fatty liver and non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD) in C57BL/6 mice fed a high fat diet. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 1004080019-1004080019.
- Fromentin, G., Darcel, N., Lesdema, A., Rasoamanana, R., Chaumontet, C., Gaudichon, C., Tomé, D. et Marsset-Baglieri, A. (2011) Protéines lactières et satiété, contrôle du comportement alimentaire. *Innovations Agronomiques*, **13** 57-70.
- Gallouin, F. et Le Magnen, J. (1987) Évolution historique des concepts de faim, satiété et appétits. *Reproduction Nutrition Développement*, **27** (1B): 109-128.
- Gendall, K. A., Joyce, P. R. et Abbott, R. M. (1999) The effects of meal composition on subsequent craving and binge eating. *Addictive behaviors*, **24** (3): 305-315.
- George, V. A. et Morganstein, A. (2003) Effect of moderate intensity exercise on acute energy intake in normal and overweight females. *Appetite*, **40** (1): 43-46.
- Gerbouin-Rerolle, P. et Dupin, H. (1993). Aliments: origine et valeur nutritionnelle. Centre international de l'enfance.
- Gibbons, C., Caudwell, P., Finlayson, G., Webb, D.-L., Hellström, P. M., Näslund, E. et Blundell, J. E. (2013) Comparison of postprandial profiles of ghrelin, active GLP-1, and

- total PYY to meals varying in fat and carbohydrate and their association with hunger and the phases of satiety. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **98** (5): E847-E855.
- Gibbons, C., Finlayson, G., Dalton, M., Caudwell, P. et Blundell, J. E. (2014) Metabolic phenotyping guidelines: studying eating behaviour in humans. *Journal of Endocrinology*, **222** (2): G1-G12.
- Gilbertson, T. A. et Khan, N. A. (2014) Cell signaling mechanisms of oro-gustatory detection of dietary fat: advances and challenges. *Progress in Lipid Research*, **53** 82-92.
- Girard, J. (1988) les substrats énergétiques du cerveau. *l'alimentation et la vie*, **73** 37 - 42.
- Goetze, O., Steingoetter, A., Menne, D., van der Voort, I. R., Kwiatek, M. A., Boesiger, P., Weishaupt, D., Thumshirn, M., Fried, M. et Schwizer, W. (2007) The effect of macronutrients on gastric volume responses and gastric emptying in humans: a magnetic resonance imaging study. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **292** (1): G11-G17.
- Green, B. G., Shaffer, G. S. et Gilmore, M. M. (1993) Derivation and evaluation of a semantic scale of oral sensation magnitude with apparent ratio properties. *Chemical senses*, **18** (6): 683-702.
- Gregersen, N. T., Flint, A., Bitz, C., Blundell, J. E., Raben, A. et Astrup, A. (2008) Reproducibility and power of ad libitum energy intake assessed by repeated single meals-. *The American journal of clinical nutrition*, **87** (5): 1277-1281.
- Greve, J. W., Gouma, D. J. et Buurman, W. A. (1989) Bile acids inhibit endotoxin-induced release of tumor necrosis factor by monocytes: An in Vitro study. *Hepatology*, **10** (4): 454-458.
- Guillou, H., Zadavec, D., Martin, P. G. et Jacobsson, A. (2010) The key roles of elongases and desaturases in mammalian fatty acid metabolism: Insights from transgenic mice. *Progress in lipid research*, **49** (2): 186-199.
- Guo, C., Qi, H., Yu, Y., Zhang, Q., Su, J., Yu, D., Huang, W., Chen, W.-D. et Wang, Y.-D. (2015) The G-protein-coupled bile acid receptor Gpbar1 (TGR5) inhibits gastric inflammation through antagonizing NF-κB signaling pathway. *Frontiers in pharmacology*, **6** 287.
- Gutzwiller, J., Göke, B., Drewe, J., Hildebrand, P., Ketterer, S., Handschin, D., Winterhalder, R., Conen, D. et Beglinger, C. (1999) Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. *Gut*, **44** (1): 81-86.
- Halford, J. C., Cooper, G. D., Dovey, T. M., Ishii, Y., Rodgers, J. et Blundell, J. E. (2003) The psychopharmacology of appetite: targets for potential anti-obesity agents. *Current Medicinal Chemistry-Central Nervous System Agents*, **3** (4): 283-310.
- Halton, T. L. et Hu, F. B. (2004) The effects of high protein diets on thermogenesis, satiety and weight loss: a critical review. *Journal of the American College of Nutrition*, **23** (5): 373-385.
- Harrold, J. A., Breslin, L., Walsh, J., Halford, J. et Pelkman, C. (2014) Satiety effects of a whole-grain fibre composite ingredient: reduced food intake and appetite ratings. *Food & Function*, **5** (10): 2574-2581.
- Harrold, J. A., Dovey, T. M., Blundell, J. E. et Halford, J. C. (2012) CNS regulation of appetite. *Neuropharmacology*, **63** (1): 3-17.
- Haselow, K., Bode, J. G., Wammers, M., Ehltng, C., Keitel, V., Kleinebrecht, L., Schupp, A. K., Häussinger, D. et Graf, D. (2013) Bile acids PKA-dependently induce a switch of the IL-10/IL-12 ratio and reduce proinflammatory capability of human macrophages. *Journal of leukocyte biology*, **94** (6): 1253-1264.

- Häussinger, D. et Keitel, V. (2017) Dual role of the bile acid receptor Takeda G-protein-coupled receptor 5 for hepatic lipid metabolism in feast and famine. *Hepatology*, **65** (3): 767-770.
- Herman, C. et Polivy, J. (1984) A boundary model for the regulation of eating. *Research publications - Association for Research in Nervous and Mental Disease*, **62** 141 - 156.
- Herman, C., Roth, D. et Polivy, J. (2003) Effects of the presence of others on food intake: A normative interpretation. *Psychological bulletin*, **129** (6): 873.
- Hetherington, M. M. (2016). Satiety. Encyclopedia of Food and Health. B. Caballero, P. M. Finglas et F. Toldrá. Oxford, Academic Press. 717-721.
- Hetherington, M. M., Foster, R., Newman, T., Anderson, A. S. et Norton, G. (2006) Understanding variety: tasting different foods delays satiation. *Physiology & behavior*, **87** (2): 263-271.
- Hill, A. J. et Blundell, J. E. (1982) Nutrients and behaviour: research strategies for the investigation of taste characteristics, food preferences, hunger sensations and eating patterns in man. *Journal of psychiatric research*, **17** (2): 203-212.
- Hitayezu, F. (2003). Le consommateur québécois et ses dépenses alimentaires. Gouvernement du Québec, Ministère de l'agriculture, des pêcheries et de l'alimentation
- Hofmann, A. F. et Hagey, L. R. (2014) Key discoveries in bile acid chemistry and biology and their clinical applications: history of the last eight decades. *Journal of Lipid Research*, **55** (8): 1553-1595.
- Hoguet, V. (2017). Optimisation de nouveaux agonistes topiques intestinaux du récepteur aux acides biliaires TGR5 pour le traitement du diabète de type 2. Thèse de Docteur, Université de Lille 2, France. 282 pages.
- Holliday, A., Batey, C., Eves, F. F. et Blannin, A. K. (2014) A novel tool to predict food intake: the visual meal creator. *Appetite*, **79** 68-75.
- Holt, G. M., Owen, L. J., Till, S., Cheng, Y., Grant, V. A., Harden, C. J. et Corfe, B. M. (2017) Systematic literature review shows that appetite rating does not predict energy intake. *Critical reviews in food science and nutrition*, **57** (16): 3577-3582.
- Houten, S. M., Watanabe, M. et Auwerx, J. (2006) Endocrine functions of bile acids. *The EMBO Journal*, **25** (7): 1419-1425.
- Hov, J. R., Keitel, V., Laerdahl, J. K., Spomer, L., Ellinghaus, E., ElSharawy, A., Melum, E., Boberg, K. M., Manke, T. et Balschun, T. (2010) Mutational characterization of the bile acid receptor TGR5 in primary sclerosing cholangitis. *PLoS One*, **5** (8):
- Howarth, N. C., Saltzman, E. et Roberts, S. B. (2001) Dietary fiber and weight regulation. *Nutrition reviews*, **59** (5): 129-139.
- Hu, F. B., Li, T. Y., Colditz, G. A., Willett, W. C. et Manson, J. E. (2003) Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *Journal of the American Medical Association*, **289** (14): 1785-1791.
- Hu, Y., Bloomquist, B. T., Cornfield, L. J., DeCarr, L. B., Flores-Riveros, J. R., Friedman, L., Jiang, P., Lewis-Higgins, L., Sadlowski, Y. et Schaefer, J. (1996) Identification of a novel hypothalamic neuropeptide Y receptor associated with feeding behavior. *Journal of Biological Chemistry*, **271** (42): 26315-26319.
- Hubert, A. (1991) L'anthropologie nutritionnelle: aspects socio-culturels de l'alimentation. *Cahiers d'études et de recherches francophones/Santé*, **1** (2): 165-168.
- HUGO Gene Symbol Report | HUGO Gene Nomenclature Committee. Available at: <http://www.genenames.org/data/hgnc> data.php?hgnc id=19680[Gene Symbol Report | HUGO Gene Nomenclature Committee.
- Hulver, M. W., Berggren, J. R., Carper, M. J., Miyazaki, M., Ntambi, J. M., Hoffman, E. P., Thyfault, J. P., Stevens, R., Dohm, G. L. et Houmard, J. A. (2005) Elevated stearoyl-

- CoA desaturase-1 expression in skeletal muscle contributes to abnormal fatty acid partitioning in obese humans. *Cell Metabolism*, **2** (4): 251-261.
- Hunot, C., Fildes, A., Croker, H., Llewellyn, C. H., Wardle, J. et Beeken, R. J. (2016) Appetitive traits and relationships with BMI in adults: Development of the Adult Eating Behaviour Questionnaire. *Appetite*, **105** 356-363.
- Ikegami, T. et Honda, A. (2018) Reciprocal interactions between bile acids and gut microbiota in human liver diseases. *Hepatology Research*, **48** (1): 15-27.
- Inpes. (2005, "Les différentes dimensions de l'alimentation." *Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Alimentation atout prix. Saint-Denis* : 2019, from www.inpes.sante.fr/OIES/fourchettes_baskets/pdf/FI_01.pdf.
- Ioannides-Demos, L. L., Piccenna, L. et McNeil, J. J. (2010) Pharmacotherapies for obesity: past, current, and future therapies. *Journal of Obesity*, **2011**
- Issanchou, S., Lévy, C. et Nicklaus, S. (2010). Déterminants sensoriels du comportement alimentaire. Les comportements alimentaires : quels en sont les déterminants ? Quelles actions, pour quels effets ? I.-. France.
- Jansen, P. L., Ghallab, A., Vartak, N., Reif, R., Schaap, F. G., Hampe, J. et Hengstler, J. G. (2017) The ascending pathophysiology of cholestatic liver disease. *Hepatology*, **65** (2): 722-738.
- Jeffery, R. W. et French, S. A. (1998) Epidemic obesity in the United States: are fast foods and television viewing contributing? *American Journal of Public Health*, **88** 277-280.
- Jia, W., Xie, G. et Jia, W. (2018) Bile acid microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, **15** (2): 111.
- Jo, Y. H., Talmage, D. A. et Role, L. W. (2002) Nicotinic receptor-mediated effects on appetite and food intake. *Journal of Neurobiology*, **53** (4): 618-632.
- Joannic, J.-L., Oppert, J.-M., Lahlou, N., Basdevant, A., Auboiron, S., Raison, J., Bornet, F. et Guy-Grand, B. (1998) Plasma leptin and hunger ratings in healthy humans. *Appetite*, **30** (2): 129-138.
- Kalra, S. P., Dube, M. G., Pu, S., Xu, B., Horvath, T. L. et Kalra, P. S. (1999) Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocrine reviews*, **20** (1): 68-100.
- Kandiah, J., Yake, M., Jones, J. et Meyer, M. (2006) Stress influences appetite and comfort food preferences in college women. *Nutrition Research*, **26** (3): 118-123.
- Katsuma, S., Hirasawa, A. et Tsujimoto, G. (2005) Bile acids promote glucagon-like peptide-1 secretion through TGR5 in a murine enteroendocrine cell line STC-1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **329** (1): 386-390.
- Kawamata, Y., Fujii, R., Hosoya, M., Harada, M., Yoshida, H., Miwa, M., Fukusumi, S., Habata, Y., Itoh, T. et Shintani, Y. (2003) AG protein-coupled receptor responsive to bile acids. *Journal of Biological Chemistry*, **278** (11): 9435-9440.
- Keitel, V., Cupisti, K., Ullmer, C., Knoefel, W. T., Kubitz, R. et Häussinger, D. (2009) The membrane bound bile acid receptor TGR5 is localized in the epithelium of human gallbladders. *Hepatology*, **50** (3): 861-870.
- Keitel, V., Donner, M., Winandy, S., Kubitz, R. et Häussinger, D. (2008) Expression and function of the bile acid receptor TGR5 in Kupffer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **372** (1): 78-84.
- Keitel, V., Görg, B., Bidmon, H. J., Zemtsova, I., Spomer, L., Zilles, K. et Häussinger, D. (2010a) The bile acid receptor TGR5 (Gpbar-1) acts as a neurosteroid receptor in brain. *Glia*, **58** (15): 1794-1805.
- Keitel, V. et Haussinger, D. (2012) Perspective: TGR5 (Gpbar-1) in liver physiology and disease. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **36** (5): 412-419.

- Keitel, V., Reinehr, R., Gatsios, P., Rupprecht, C., Görg, B., Selbach, O., Häussinger, D. et Kubitz, R. (2007) The G-protein coupled bile salt receptor TGR5 is expressed in liver sinusoidal endothelial cells. *Hepatology*, **45** (3): 695-704.
- Keitel, V., Ullmer, C. et Häussinger, D. (2010b) The membrane-bound bile acid receptor TGR5 (Gpbar-1) is localized in the primary cilium of cholangiocytes. *Biological chemistry*, **391** (7): 785-789.
- Kennedy, G. (1953) The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B*, **140** (901): 578-592.
- Kien, C. L., Bunn, J. Y., Stevens, R., Bain, J., Ikayeva, O., Crain, K., Koves, T. R. et Muoio, D. M. (2014) Dietary intake of palmitate and oleate has broad impact on systemic and tissue lipid profiles in humans. *The American journal of clinical nutrition*, **99** (3): 436-445.
- Kien, C. L., Bunn, J. Y. et Ugrasbul, F. (2005) Increasing dietary palmitic acid decreases fat oxidation and daily energy expenditure. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **82** (2): 320-326.
- King, N. A., Caudwell, P. P., Hopkins, M., Stubbs, J. R., Naslund, E. et Blundell, J. E. (2009) Dual-process action of exercise on appetite control: increase in orexigenic drive but improvement in meal-induced satiety. *The American journal of clinical nutrition*, **90** (4): 921-927.
- King, N. A., Tremblay, A. et Blundell, J. E. (1997) Effects of exercise on appetite control: implications for energy balance. *Medicine and science in sports and exercise*, **29** (8): 1076-1089.
- Kissileff, H. R., Carretta, J. C., Geliebter, A. et Pi-Sunyer, F. X. (2003) Cholecystokinin and stomach distension combine to reduce food intake in humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **285** (5): R992-R998.
- Koonen, D. P., Jacobs, R. L., Febbraio, M., Young, M. E., Soltys, C.-L. M., Ong, H., Vance, D. E. et Dyck, J. R. (2007) Increased hepatic CD36 expression contributes to dyslipidemia associated with diet-induced obesity. *Diabetes*, **56** (12): 2863-2871.
- Korner, J. et Leibel, R. L. (2003) To eat or not to eat-how the gut talks to the brain. *New England Journal of Medicine*, **349** (10): 926-927.
- Kristensen, M. et Jensen, M. G. (2011) Dietary fibres in the regulation of appetite and food intake. Importance of viscosity. *Appetite*, **56** (1): 65-70.
- Kuhre, R. E., Albrechtsen, N. J. W., Larsen, O., Jepsen, S. L., Balk-Moller, E., Andersen, D. B., Deacon, C. F., Schoonjans, K., Reimann, F. et Gribble, F. M. (2018) Bile acids are important direct and indirect regulators of the secretion of appetite-and metabolism-regulating hormones from the gut and pancreas. *Molecular Metabolism*, **11** 84-95.
- Lachat, C. K., Huybregts, L. F., Roberfroid, D. A., Van Camp, J., Remaut-De Winter, A.-M. E., Debruyne, P. et Kolsteren, P. W. (2009) Nutritional profile of foods offered and consumed in a Belgian university canteen. *Public health nutrition*, **12** (1): 122-128.
- Lahlou, S. (2005) Peut-on changer les comportements alimentaires? *Cahiers de nutrition et de diététique*, **40** (2): 91-96.
- Langhi, C. et Cariou, B. (2010) Rôle des acides biliaires et de leurs récepteurs dans l'homéostasie du glucose. *Médecine clinique endocrinologie & diabète*, **hors série** 13-19.
- Larsen, T. M., Dalskov, S.-M., van Baak, M., Jebb, S. A., Papadaki, A., Pfeiffer, A. F., Martinez, J. A., Handjieva-Darlenska, T., Kunešová, M. et Pihlsgård, M. (2010) Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance. *New England Journal of Medicine*, **363** (22): 2102-2113.

- Lasalle, M. (2015). TGR5, cible thérapeutique pour le traitement du diabète de type 2 et ses complications métaboliques: de la chimie aux effets biologiques. Thèse de Docteur, Université du Droit et de la Santé - Lille 2, France. 278 pages.
- Le Magnen, J. (2012). Neurobiology of feeding and nutrition. Academic Press.
- Le Morvan, V., Formento, J., Milano, G., Bonnet, J. et Robert, J. (2007) Techniques de recherche des polymorphismes génétiques. *BioTribune Magazine*, **21** (1): 76-85.
- Lefebvre, P., Cariou, B., Lien, F., Kuipers, F. et Staels, B. (2009) Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiological Reviews*, **89** (1): 147-191.
- Leibowitz, S. F., Hammer, N. J. et Chang, K. (1981) Hypothalamic paraventricular nucleus lesions produce overeating and obesity in the rat. *Physiology & behavior*, **27** (6): 1031-1040.
- Leonetti, F., Capoccia, D., Coccia, F., Casella, G., Baglio, G., Paradiso, F., Abbatini, F., Iossa, A., Soricelli, E. et Basso, N. (2012) Obesity, type 2 diabetes mellitus, and other comorbidities: a prospective cohort study of laparoscopic sleeve gastrectomy vs medical treatment. *Archives of Surgery*, **147** (8): 694-700.
- Levy, E., Lalonde, G., Delvin, E., Elchebly, M., Precourt, L. P., Seidah, N. G., Spahis, S., Rabasa-Lhoret, R. m. et Ziv, E. (2010) Intestinal and hepatic cholesterol carriers in diabetic *Psammomys obesus*. *Endocrinology*, **151** (3): 958-970.
- Li, Y., Jadhav, K. et Zhang, Y. (2013) Bile acid receptors in non-alcoholic fatty liver disease. *Biochemical pharmacology*, **86** (11): 1517-1524.
- Lissner, L., Levitsky, D. A., Strupp, B. J., Kalkwarf, H. J. et Roe, D. A. (1987) Dietary fat and the regulation of energy intake in human subjects. *The American journal of clinical nutrition*, **46** (6): 886-892.
- Little, T. J., Horowitz, M. et Feinle-Bisset, C. (2007) Modulation by high-fat diets of gastrointestinal function and hormones associated with the regulation of energy intake: implications for the pathophysiology of obesity-. *The American journal of clinical nutrition*, **86** (3): 531-541.
- Livak, K. J., Flood, S., Marmaro, J., Giusti, W. et Deetz, K. (1995) Oligonucleotides with fluorescent dyes at opposite ends provide a quenched probe system useful for detecting PCR product and nucleic acid hybridization. *Genome Research*, **4** (6): 357-362.
- Livingstone, M. B. E., Robson, P. J., Welch, R. W., Burns, A. A., Burrows, M. S. et McCormack, C. (2000) Methodological issues in the assessment of satiety. *Näringsforskning*, **44** (1): 98-103.
- Lluch, A., King, N. A. et Blundell, J. E. (2000) No energy compensation at the meal following exercise in dietary restrained and unrestrained women. *British Journal of Nutrition*, **84** 219-225.
- Louis-Sylvestre, J. et Le Magnen, J. (1980) A fall in blood glucose level precedes meal onset in free-feeding rats. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **4** 13-15.
- Luquet, S. et Cruciani-Guglielmacci, C. (2009) Le contrôle central de la balance énergétique. *Cahiers de nutrition et de diététique*, **44** (1): 17-25.
- Luquet, S., Marsollier, N., Cruciani-Guglielmacci, C. et Magnan, C. (2008) Les signaux de la régulation du comportement alimentaire. *Obésité*, **3** (3): 167-176.
- Lusk, G. (1976) The elements of the science of nutrition.
- MacDonald, P. E., El-kholy, W., Riedel, M. J., Salapatek, A. M. F., Light, P. E. et Wheeler, M. B. (2002) The multiple actions of GLP-1 on the process of glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes*, **51** (suppl 3): S434-S442.
- Malhi, H. et Camilleri, M. (2017) Modulating bile acid pathways and TGR5 receptors for treating liver and GI diseases. *Current opinion in pharmacology*, **37** 80-86.

- Mancini, A., Imperlini, E., Nigro, E., Montagnese, C., Daniele, A., Orrù, S. et Buono, P. (2015) Biological and nutritional properties of palm oil and palmitic acid: effects on health. *Molecules*, **20** (9): 17339-17361.
- Martin, C., Passilly-Degrace, P., Chevrot, M., Ancel, D., Sparks, S. M., Drucker, D. J. et Besnard, P. (2012) Lipid-mediated release of GLP-1 by mouse taste buds from circumvallate papillae: putative involvement of GPR120 and impact on taste sensitivity. *Journal of Lipid Research*, **53** (11): 2256-2265.
- Martinot, E., Sèdes, L., Baptissart, M., Lobaccaro, J.-M., Caira, F., Beaudoin, C. et Volle, D. H. (2017) Bile acids and their receptors. *Molecular aspects of medicine*, **56** 2-9.
- Martins, C., Kulseng, B., King, N., Holst, J. J. et Blundell, J. E. (2010) The effects of exercise-induced weight loss on appetite-related peptides and motivation to eat. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **95** (4): 1609-1616.
- Maruyama, T., Miyamoto, Y., Nakamura, T., Tamai, Y., Okada, H., Sugiyama, E., Nakamura, T., Itadani, H. et Tanaka, K. (2002) Identification of membrane-type receptor for bile acids (M-BAR). *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **298** (5): 714-719.
- Maruyama, T., Tanaka, K., Suzuki, J., Miyoshi, H., Harada, N., Nakamura, T., Miyamoto, Y., Kanatani, A. et Tamai, Y. (2006) Targeted disruption of G protein-coupled bile acid receptor 1 (Gpbar1/M-Bar) in mice. *Journal of Endocrinology*, **191** (1): 197-205.
- Marzioni, M., Ueno, Y., Glaser, S., Francis, H., Benedetti, A., Alvaro, D., Venter, J., Fava, G. et Alpini, G. (2007) Cytoprotective effects of taurocholic acid feeding on the biliary tree after adrenergic denervation of the liver. *Liver International*, **27** (4): 558-568.
- Matson, C. A., Reid, D. F., Cannon, T. A. et Ritter, R. C. (2000) Cholecystokinin and leptin act synergistically to reduce body weight. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **278** (4): R882-R890.
- Mattes, R. (1990) Hunger ratings are not a valid proxy measure of reported food intake in humans. *Appetite*, **15** (2): 103-113.
- Mattes, R. (2006) Fluid calories and energy balance: the good, the bad, and the uncertain. *Physiology & Behavior*, **89** (1): 66-70.
- Mattes, R. D., Hollis, J., Hayes, D. et Stunkard, A. J. (2005) Appetite: measurement and manipulation misgivings. *Journal of the American Dietetic Association*, **105** (5): 87-97.
- Matthys, D. (2016). Activité physique et récompense: impact de la leptine et de la signalisation STAT3 dans les neurones dopaminergiques. Thèse de Maîtrise en Sciences Neurologiques, Université de Montréal. 135 pages.
- Mayer, J. (1953) Glucostatic mechanism of regulation of food intake. *New England Journal of Medicine*, **249** (1): 13-16.
- McLaughlin, C. L., Baile, C. A. et Buonomo, F. C. (1985) Effect of CCK antibodies on food intake and weight gain in Zucker rats. *Physiology & behavior*, **34** (2): 277-282.
- McMillan-Price, J. et Brand-Miller, J. (2006) Low-glycaemic index diets and body weight regulation. *International Journal of Obesity*, **30** (3): S40-S46.
- Meguid, M. M., Fetissov, S. O., Varma, M., Sato, T., Zhang, L., Laviano, A. et Rossi-Fanelli, F. (2000) Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. *Nutrition*, **16** (10): 843-857.
- Mei, M. et Chen, Q. (1985) Interaction of vagal stimulation and duodenal acidification in the regulation of pancreatic secretion. *Sheng li xue bao:[Acta physiologica Sinica]*, **37** (5): 410-415.
- Meier, U. et Gressner, A. M. (2004) Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical chemistry*, **50** (9): 1511-1525.

- Mela, D. J. (2006) Eating for pleasure or just wanting to eat? Reconsidering sensory hedonic responses as a driver of obesity. *Appetite*, **47** (1): 10-17.
- Merlen, G., Kahale, N., Ursic-Bedoya, J., Bidault-Jourdainne, V., Simerabet, H., Doignon, I., Tanfin, Z., Garcin, I., Péan, N. et Gautherot, J. (2019) TGR5-dependent hepatoprotection through the regulation of biliary epithelium barrier function. *Gut*, *gutjnl-2018-316975*.
- Meyer-Gerspach, A., Steinert, R., Keller, S., Malarski, A., Schulte, F. et Beglinger, C. (2013) Effects of chenodeoxycholic acid on the secretion of gut peptides and fibroblast growth factors in healthy humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **98** (8): 3351-3358.
- Miyamoto, T., Miyazaki, T., Okada, Y. et Sato, T. (1996) Whole-cell recording from non-dissociated taste cells in mouse taste bud. *Journal of neuroscience methods*, **64** (2): 245-252.
- Mrizak, I., Šerý, O., Plesnik, J., Arfa, A., Fekih, M., Bouslema, A., Zaouali, M., Tabka, Z. et Khan, N. A. (2015) The A allele of cluster of differentiation 36 (CD36) SNP 1761667 associates with decreased lipid taste perception in obese Tunisian women. *British Journal of Nutrition*, **113** (8): 1330-1337.
- Murphy, K. G. et Bloom, S. R. (2006) Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature*, **444** (7121): 854.
- Murtaza, B., Berrichi, M., Bennamar, C., Tordjmann, T., Djeziri, F. Z., Hichami, A., Leemput, J., Belarbi, M., Ozdener, H. et Khan, N. A. (2017) Zizyphin modulates calcium signalling in human taste bud cells and fat taste perception in the mouse. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, (cp.12289):
- Müssig, K., Staiger, H., Machicao, F., Machann, J., Schick, F., Schäfer, S. A., Claussen, C. D., Holst, J. J., Gallwitz, B. et Stefan, N. (2009) Preliminary report: genetic variation within the GPBAR1 gene is not associated with metabolic traits in white subjects at an increased risk for type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, **58** (12): 1809-1811.
- Must, A., Spadano, J., Coakley, E. H., Field, A. E., Colditz, G. et Dietz, W. H. (1999) The disease burden associated with overweight and obesity. *Journal of the American Medical Association*, **282** (16): 1523-1529.
- Myant, N. et Mitropoulos, K. (1977) Cholesterol 7 alpha-hydroxylase. *Journal of Lipid Research*, **18** (2): 135-153.
- Myers Jr, M. G. et Olson, D. P. (2012) Central nervous system control of metabolism. *Nature*, **491** 357.
- Nadal, A., Quesada, I., Tudurí, E., Nogueiras, R. et Alonso-Magdalena, P. (2017) Endocrine-disrupting chemicals and the regulation of energy balance. *Nature Reviews Endocrinology*, **13** (9): 536.
- Nakamura, M. T. et Nara, T. Y. (2004) Structure, function, and dietary regulation of $\Delta 6$, $\Delta 5$, and $\Delta 9$ desaturases. *Annual Review of Nutrition*, **24** 345-376.
- Nappo, F., Esposito, K., Cioffi, M., Giugliano, G., Molinari, A. M., Paolisso, G., Marfella, R. et Giugliano, D. (2002) Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *Journal of the American College of Cardiology*, **39** (7): 1145-1150.
- Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., Mullany, E. C., Biryukov, S., Abbafati, C. et Abera, S. F. (2014) Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, **384** (9945): 766-781.
- Normand, S., Khalfallah, Y., Louche-Pelissier, C., Pachiaudi, C., Antoine, J.-M., Blanc, S., Desage, M., Riou, J. P. et Laville, M. (2001) Influence of dietary fat on postprandial

- glucose metabolism (exogenous and endogenous) using intrinsically 13 C-enriched durum wheat. *British Journal of Nutrition*, **86** (1): 3-11.
- Norton, G., Anderson, A. et Hetherington, M. (2006) Volume and variety: relative effects on food intake. *Physiology & behavior*, **87** (4): 714-722.
- Oesch, S., Rüegg, C., Fischer, B., Degen, L. et Beglinger, C. (2006) Effect of gastric distension prior to eating on food intake and feelings of satiety in humans. *Physiology & behavior*, **87** (5): 903-910.
- OMS (1995). Utilisation et interprétation de l'anthropométrie. Rapport d'un comité OMS d'experts. Série de Rapports techniques 854. R. d. u. c. O. d'experts. Genève, Suisse, OMS. **854**: 414.
- OMS (2003). Obésité: prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale. World Health Organization.
- OMS (2017). Rapport de la Commission pour mettre fin à l'obésité de l'enfant: plan de mise en œuvre: rapport du Secrétariat. Organisation mondiale de la Santé.
- Orsini, J.-C. (2003). Neurobiologie du comportement alimentaire. Paris, GB science Publisher.
- Ostrom, R. S. et Insel, P. A. (2004) The evolving role of lipid rafts and caveolae in G protein-coupled receptor signaling: Implications for molecular pharmacology. *British journal of pharmacology*, **143** (2): 235-245.
- Oulamara, H., Agli, A. N. et Frelut, M.-L. (2006) Alimentation, activité physique et surpoids chez des enfants de l'Est algérien. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, **41** (1): 46-54.
- Ozdener, M. H., Subramaniam, S., Sundaresan, S., Sery, O., Hashimoto, T., Asakawa, Y., Besnard, P., Abumrad, N. A. et Khan, N. A. (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.
- Parker, B. A., Ludher, A. K., Khai Loon, T., Horowitz, M. et Chapman, I. M. (2004a) Relationships of ratings of appetite to food intake in healthy older men and women. *Appetite*, **43** (3): 227-233.
- Parker, B. A., Sturm, K., MacIntosh, C., Feinle, C., Horowitz, M. et Chapman, I. (2004b) Relation between food intake and visual analogue scale ratings of appetite and other sensations in healthy older and young subjects. *European Journal of Clinical Nutrition*, **58** (2): 212.
- Parks, D. J., Blanchard, S. G., Bledsoe, R. K., Chandra, G., Consler, T. G., Kliewer, S. A., Stimmel, J. B., Willson, T. M., Zavacki, A. M. et Moore, D. D. (1999) Bile acids: natural ligands for an orphan nuclear receptor. *Science*, **284** (5418): 1365-1368.
- Pelchat, M. L. (2002) Of human bondage: food craving, obsession, compulsion, and addiction. *Physiology & behavior*, **76** (3): 347-352.
- Pellicciari, R., Gioiello, A., Macchiarulo, A., Thomas, C., Rosatelli, E., Natalini, B., Sardella, R., Pruzanski, M., Roda, A., Pastorini, E., Schoonjans, K. et Auwerx, J. (2009) Discovery of 6alpha-ethyl-23(S)-methylcholic acid (S-EMCA, INT-777) as a potent and selective agonist for the TGR5 receptor, a novel target for diabetes. *Journal of medicinal chemistry*, **52** (24): 7958-7961.
- Pereira, M. A. et Ludwig, D. S. (2001) Dietary fiber and body-weight regulation: observations and mechanisms. *Pediatric Clinics of North America*, **48** (4): 969-980.
- Perkins, K. A., Epstein, L. H., Stiller, R. L., Fernstrom, M. H., Sexton, J. E., Jacob, R. G. et Solberg, R. (1991) Acute effects of nicotine on hunger and caloric intake in smokers and nonsmokers. *Psychopharmacology*, **103** (1): 103-109.

- Perrin, A.-É. (2007). Evolution des typologies alimentaires: Influence des déterminants géographiques et socioéconomiques. Thèse de Doctorat, Université de Strasbourg 1, France. 162 pages.
- Peters, J. C., Wyatt, H., Donahoo, W. et Hill, J. (2002) From instinct to intellect: the challenge of maintaining healthy weight in the modern world. *Obesity Reviews*, **3** (2): 69-74.
- Plesník, J., Šerý, O., Khan, A. S., Bielik, P. et Khan, N. A. (2018) The rs1527483, but not rs3212018, CD36 polymorphism associates with linoleic acid detection and obesity in Czech young adults. *British Journal of Nutrition*, **119** (4): 472-478.
- Poisson-Moreau de Lizerieux, C. (2013). Rôle du stress oxydant au niveau hépatique et rénal dans la toxicité de l'uranium après exposition chronique. Thèse Paris 11. pages.
- Polonsky, K., Given, B. et Van Cauter, E. (1988) Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *The Journal of clinical investigation*, **81** (2): 442-448.
- Pols, T. W., Nomura, M., Harach, T., Sasso, G. L., Oosterveer, M. H., Thomas, C., Rizzo, G., Gioiello, A., Adorini, L. et Pellicciari, R. (2011a) TGR5 activation inhibits atherosclerosis by reducing macrophage inflammation and lipid loading. *Cell Metabolism*, **14** (6): 747-757.
- Pols, T. W., Noriega, L. G., Nomura, M., Auwerx, J. et Schoonjans, K. (2011b) The bile acid membrane receptor TGR5 as an emerging target in metabolism and inflammation. *Journal of Hepatology*, **54** (6): 1263-1272.
- Poole, D. P., Godfrey, C., Cattaruzza, F., Cottrell, G. S., Kirkland, J. G., Pelayo, J. C., Bunnett, N. W. et Corvera, C. U. (2010) Expression and function of the bile acid receptor GpBAR1 (TGR5) in the murine enteric nervous system. *Neurogastroenterology & Motility*, **22** (7): 814.
- Poothullil, J. M. (2002) Role of oral sensory signals in determining meal size in lean women. *Nutrition*, **18** (6): 479-483.
- Poppitt, S. D., McCormack, D. et Buffenstein, R. (1998) Short-term effects of macronutrient preloads on appetite and energy intake in lean women. *Physiology & behavior*, **64** (3): 279-285.
- Poppitt, S. D. et Prentice, A. M. (1996) Energy density and its role in the control of food intake: evidence from metabolic and community studies. *Appetite*, **26** (2): 153-174.
- Porez, G., Prawitt, J., Gross, B. et Staels, B. (2012) Bile acid receptors as targets for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disease. *Journal of Lipid Research*, **53** (9): 1723-1737.
- Potthoff, M. J., Potts, A., He, T., Duarte, J. A., Taussig, R., Mangelsdorf, D. J., Kliewer, S. A. et Burgess, S. C. (2013) Colesevelam suppresses hepatic glycogenolysis by TGR5-mediated induction of GLP-1 action in DIO mice. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **304** (4): G371-G380.
- Poulain, J.-P. (2002) Manger aujourd'hui. *Attitudes, normes et pratiques*, **1**
- Provencher, V., Drapeau, V., Tremblay, A., Després, J. P. et Lemieux, S. (2003) Eating behaviors and indexes of body composition in men and women from the Quebec family study. *Obesity research*, **11** (6): 783-792.
- Raetz, C. R. et Whitfield, C. (2002) Lipopolysaccharide endotoxins. *Annual review of biochemistry*, **71** (1): 635-700.
- Ramadori, G. et Armbrust, T. (2001) Cytokines in the liver. *European journal of gastroenterology & hepatology*, **13** (7): 777-784.
- Rasoamanana, R. (2012). Fibres et contrôle de la prise alimentaire: nature et mécanismes. Thèse de Doctorat, AgroParisTech Paris, France. pages.

- Raynor, H. A. et Epstein, L. H. (2001) Dietary variety, energy regulation, and obesity. *Psychological bulletin*, **127** (3): 325.
- Raynor, H. A. et Wing, R. R. (2006) Effect of limiting snack food variety across days on hedonics and consumption. *Appetite*, **46** (2): 168-176.
- Reddy, D. S. et Estes, W. A. (2016) Clinical potential of neurosteroids for CNS disorders. *Trends in Pharmacological Sciences*, **37** (7): 543-561.
- Reich, M., Klindt, C., Deutschmann, K., Spomer, L., Häussinger, D. et Keitel, V. (2017) Role of the G protein-coupled bile acid receptor TGR5 in liver damage. *Digestive Diseases*, **35** (3): 235-240.
- Robinson, E., Bevelander, K. E., Field, M. et Jones, A. (2018) Reprint of " Methodological and reporting quality in laboratory studies of human eating behavior". *Appetite*, **130** 321-326.
- Rogers, P. J. et Blundell, J. E. (1979) Effect of anorexic drugs on food intake and the micro-structure of eating in human subjects. *Psychopharmacology*, **66** (2): 159-165.
- Rolls, B. J. (1986) Sensory-specific satiety. *Nutrition reviews*, **44** (3): 93-101.
- Rolls, B. J. (2000) The role of energy density in the overconsumption of fat. *The Journal of nutrition*, **130** (2): 268S-271S.
- Rolls, B. J., Bell, E. A. et Thorwart, M. L. (1999) Water incorporated into a food but not served with a food decreases energy intake in lean women-. *The American journal of clinical nutrition*, **70** (4): 448-455.
- Rolls, B. J., Castellanos, V. H., Halford, J. C., Kilara, A., Panyam, D., Pelkman, C. L., Smith, G. P. et Thorwart, M. L. (1998) Volume of food consumed affects satiety in men. *The American journal of clinical nutrition*, **67** (6): 1170-1177.
- Rolls, B. J. et Hammer, V. A. (1995) Fat, carbohydrate, and the regulation of energy intake. *The American journal of clinical nutrition*, **62** (5): 1086S-1095S.
- Rolls, B. J. et McDermott, T. M. (1991) Effects of age on sensory-specific satiety. *The American journal of clinical nutrition*, **54** (6): 988-996.
- Rolls, B. J., Morris, E. L. et Roe, L. S. (2002) Portion size of food affects energy intake in normal-weight and overweight men and women. *The American journal of clinical nutrition*, **76** (6): 1207-1213.
- Rolls, B. J., Roe, L. S. et Meengs, J. S. (2006) Larger portion sizes lead to a sustained increase in energy intake over 2 days. *Journal of the American Dietetic Association*, **106** (4): 543-549.
- Rolls, B. J., Rowe, E. A., Rolls, E. T., Kingston, B., Megson, A. et Gunary, R. (1981) Variety in a meal enhances food intake in man. *Physiology & behavior*, **26** (2): 215-221.
- Rolls, B. J., Van Duijvenvoorde, P. et Rowe, E. A. (1983) Variety in the diet enhances intake in a meal and contributes to the development of obesity in the rat. *Physiology & behavior*, **31** (1): 21-27.
- Romon, M. (2010). La régulation homéostasique de la prise alimentaire. *Les comportements alimentaires : Quels en sont les déterminants ? Quels actions, pour quels effets ?* INRA. 77-80.
- Romon, M., Lebel, P., Velly, C., Marecaux, N., Fruchart, J. et Dallongeville, J. (1999) Leptin response to carbohydrate or fat meal and association with subsequent satiety and energy intake. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **277** (5): E855-E861.
- Roudaut, H. et Lefrancq, É. (2005). Alimentation théorique. Editions Doin.
- Sadoul, B. C., Schuring, E. A., Mela, D. J. et Peters, H. P. (2014) The relationship between appetite scores and subsequent energy intake: an analysis based on 23 randomized controlled studies. *Appetite*, **83** 153-159.

- Sali, W. (2014). Physico-chimie des lipopolysaccharides et réponse inflammatoire: rôle des lipoprotéines. Thèse de Doctorat, Université de Bourgogne, Dijon, France. 275 pages.
- Sam, A. H., Troke, R. C., Tan, T. M. et Bewick, G. A. (2012) The role of the gut/brain axis in modulating food intake. *Neuropharmacology*, **63** (1): 46-56.
- Sampey, B. P., Vanhoose, A. M., Winfield, H. M., Freerman, A. J., Muehlbauer, M. J., Fueger, P. T., Newgard, C. B. et Makowski, L. (2011) Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. *Obesity*, **19** (6): 1109-1117.
- Sato, H., Genet, C., Strehle, A., Thomas, C., Lobstein, A., Wagner, A., Mioskowski, C., Auwerx, J. et Saladin, R. (2007) Anti-hyperglycemic activity of a TGR5 agonist isolated from *Olea europaea*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **362** (4): 793-798.
- Sayed, A., Serý, O., Plesnik, J., Daoudi, H., Rouabah, A., Rouabah, L. et Khan, N. (2015) CD36 AA genotype is associated with decreased lipid taste perception in young obese, but not lean, children. *International Journal of Obesity*, **39** (6): 920.
- Shrestha, Y. B., Wickwire, K. et Giraud, S. Q. (2009) Direct effects of nutrients, acetylcholine, CCK, and insulin on ghrelin release from the isolated stomachs of rats. *Peptides*, **30** (6): 1187-1191.
- Sinal, C. J., Tohkin, M., Miyata, M., Ward, J. M., Lambert, G. et Gonzalez, F. J. (2000) Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis. *Cell*, **102** (6): 731-744.
- Slavin, J. et Green, H. (2007) Dietary fibre and satiety. *Nutrition bulletin*, **32** 32-42.
- Smith, K. B. et Smith, M. S. (2016) Obesity statistics. *Primary Care*, **43** (1): 121-135.
- Sorensen, L. B., Moller, P., Flint, A., Martens, M. et Raben, A. (2003) Effect of sensory perception of foods on appetite and food intake: a review of studies on humans. *International journal of obesity and related metabolic disorders*, **27** (10): 1152-1166.
- Souci, S. W., Fachmann, W. et Kraut, H. (2008). La composition des aliments – Tableaux des valeurs nutritives.
- Souidi, M., Parquet, M., Dubrac, S. et Lutton, C. (2001) New bile acid biosynthesis pathways. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, **25** (1): 81-92.
- Spruijt-Metz, D., Lindquist, C. H., Birch, L. L., Fisher, J. O. et Goran, M. I. (2002) Relation between mothers' child-feeding practices and children's adiposity. *The American journal of clinical nutrition*, **75** (3): 581-586.
- Steffens, A. (1969) Rapid absorption of glucose in the intestinal tract of the rat after ingestion of a meal. *Physiology & behavior*, **4** (5): 829-832.
- Stepanov, V., Stankov, K. et Mikov, M. (2013) The bile acid membrane receptor TGR5: a novel pharmacological target in metabolic, inflammatory and neoplastic disorders. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, **33** (4): 213-223.
- Stewart, J. E., Newman, L. P. et Keast, R. S. (2011) Oral sensitivity to oleic acid is associated with fat intake and body mass index. *Clinical Nutrition*, **30** (6): 838-844.
- Strader, A. D. et Woods, S. C. (2005) Gastrointestinal hormones and food intake. *Revista de Gastroenterología de México*, **70** (4): 439-457.
- Stratton, R. J., Stubbs, R. J., Hughes, D., King, N., Blundell, J. E. et Elia, M. (1998) Comparison of the traditional paper visual analogue scale questionnaire with an Apple Newton electronic appetite rating system (EARS) in free living subjects feeding ad libitum. *European Journal of Clinical Nutrition*, **52** (10): 737.
- Stubbs, R. J. (1999) Peripheral signals affecting food intake. *Nutrition*, **15** (7-8): 614-625.
- Stubbs, R. J., Harbron, C. et Prentice, A. (1996) Covert manipulation of the dietary fat to carbohydrate ratio of isoenergetically dense diets: effect on food intake in feeding men ad libitum. *International journal of obesity and related metabolic disorders*, **20** (7): 651.

- Stubbs, R. J., Hughes, D. A., Johnstone, A. M., Rowley, E., Ferris, S., Elia, M., Stratton, R., King, N. et Blundell, J. E. (2001) Description and evaluation of a Newton-based electronic appetite rating system for temporal tracking of appetite in human subjects. *Physiology & behavior*, **72** (4): 615-619.
- Stubbs, R. J., Hughes, D. A., Johnstone, A. M., Rowley, E., Reid, C., Elia, M., Stratton, R., Delargy, H., King, N. et Blundell, J. E. (2000) The use of visual analogue scales to assess motivation to eat in human subjects: a review of their reliability and validity with an evaluation of new hand-held computerized systems for temporal tracking of appetite ratings. *British Journal of Nutrition*, **84** (4): 405-415.
- Stunkard, A. J. et Messick, S. (1985) The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *Journal of psychosomatic research*, **29** (1): 71-83.
- Suzuki, T. et Hara, H. (2010) Dietary fat and bile juice, but not obesity, are responsible for the increase in small intestinal permeability induced through the suppression of tight junction protein expression in LETO and OLETF rats. *Nutrition & metabolism*, **7** (1): 19.
- Takahashi, S., Fukami, T., Masuo, Y., Brocker, C. N., Xie, C., Krausz, K. W., Wolf, C. R., Henderson, C. J. et Gonzalez, F. J. (2016) Cyp2c70 is responsible for the species difference in bile acid metabolism between mice and humans. *Journal of Lipid Research*, **57** (12): 2130-2137.
- Takeda, M., Imaizumi, M. et Fushiki, T. (2000) Preference for vegetable oils in the two-bottle choice test in mice. *Life Sciences*, **67** (2): 197-204.
- Teff, K. (2000) Nutritional implications of the cephalic-phase reflexes: endocrine responses. *Appetite*, **34** (2): 206-213.
- Temple, J., Giacomelli, A., Kent, K., Roemmich, J. et Epstein, L. (2007) Television watching increases motivated responding for food and energy intake in children. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **85** (The American Journal of Clinical Nutrition, Volume 85, Issue 2, 1 February 2007, Pages 355–361): 355-361.
- Thierry, M., Pasquis, B., Acar, N., Gregoire, S., Febvret, V., Buteau, B., Gambert-Nicot, S., Bron, A. M., Cruzot-Garcher, C. P. et Bretilon, L. (2014) Metabolic syndrome triggered by high-fructose diet favors choroidal neovascularization and impairs retinal light sensitivity in the rat. *PLoS One*, **9** (11): e112450.
- Thomas, C., Auwerx, J. et Schoonjans, K. (2008) Bile acids and the membrane bile acid receptor TGR5--connecting nutrition and metabolism. *Thyroid*, **18** (2): 167-174.
- Thomas, C., Gioiello, A., Noriega, L., Strehle, A., Oury, J., Rizzo, G., Macchiarulo, A., Yamamoto, H., Matak, C., Pruzanski, M., Pellicciari, R., Auwerx, J. et Schoonjans, K. (2009) TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metabolism*, **10** (3): 167-177.
- Tinsley, F. C., Taicher, G. Z. et Heiman, M. L. (2004) Evaluation of a quantitative magnetic resonance method for mouse whole body composition analysis. *Obesity Research*, **12** (1): 150-160.
- Tounian, P. (2006). L'obésité de l'enfant. John Libbey Eurotext.
- Tranchant, J. (1996). Chromatographie en phase gazeuse. Ed. Techniques Ingénieur.
- Tsuei, J., Chau, T., Mills, D. et Wan, Y. J. (2014) Bile acid dysregulation, gut dysbiosis, and gastrointestinal cancer. *Experimental Biology and Medicine*, **239** (11): 1489-1504.
- Turcotte, L., Secco, B., Lamoureux, G., Shum, M., Gélinas, Y., Marette, A., Richard, D., Sabatini, D. M. et Laplante, M. (2017) Loss of hepatic DEPTOR alters the metabolic transition to fasting. *Molecular Metabolism*,

- Van Amersfoort, E. S. et Kuiper, J. (2007) B18 Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. *Endotoxins: Pyrogens, LAL Testing and Depyrogenation*, 383-405.
- van Nierop, F. S., Scheltema, M. J., Eggink, H. M., Pols, T. W., Sonne, D. P., Knop, F. K. et Soeters, M. R. (2016) Clinical relevance of the bile acid receptor TGR5 in metabolism. *Lancet Diabetes Endocrinol*,
- Vassileva, G., Golovko, A., Markowitz, L., Abbondanzo, S. J., Zeng, M., Yang, S., Hoos, L., Tetzloff, G., Levitan, D. et Murgolo, N. J. (2006) Targeted deletion of Gpbar1 protects mice from cholesterol gallstone formation. *Biochemical Journal*, **398** (3): 423-430.
- Vassileva, G., Hu, W., Hoos, L., Tetzloff, G., Yang, S., Liu, L., Kang, L., Davis, H. R., Hedrick, J. A., Lan, H., Kowalski, T. et Gustafson, E. L. (2010) Gender-dependent effect of Gpbar1 genetic deletion on the metabolic profiles of diet-induced obese mice. *Journal of Endocrinology*, **205** (3): 225-232.
- Veldhorst, M., Smeets, A., Soenen, S., Hochstenbach-Waelen, A., Hursel, R., Diepvens, K., Lejeune, M., Luscombe-Marsh, N. et Westerterp-Plantenga, M. (2008) Protein-induced satiety: effects and mechanisms of different proteins. *Physiology & Behavior*, **94** (2): 300-307.
- Vieira, E. E. S., da Silva Lima, N., de Matos-Neto, E. M. et Torres-Leal, F. L. (2019). Chapter 18 - Regulation of the Energy Balance. Nutrition in the Prevention and Treatment of Abdominal Obesity (Second Edition). R. R. Watson. Academic Press. 227-243.
- Volle, D. H. (2017) Bile acids, roles in integrative physiology and pathophysiology. *Molecular Aspects of Medicine*, **56** (1): 1.
- Vors, C., Pineau, G., Draï, J., Meugnier, E., Pesenti, S., Laville, M., Laugerette, F., Malpuech-Brugère, C., Vidal, H. et Michalski, M. (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** 3427-3435.
- Wahlström, A., Sayin, S. I., Marschall, H.-U. et Bäckhed, F. (2016) Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metabolism*, **24** (1): 41-50.
- Wakil, S. J. et Abu-Elheiga, L. A. (2009) Fatty acid metabolism: target for metabolic syndrome. *Journal of Lipid Research*, **50** (Supplement): S138-S143.
- Wang, J., Tang, H., Zhang, C., Zhao, Y., Derrien, M., Rocher, E., Vlieg, J. E. v.-H., Strissel, K., Zhao, L. et Obin, M. (2015) Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice. *The ISME journal*, **9** (1): 1.
- Wang, Y.-D., Chen, W.-D., Yu, D., Forman, B. M. et Huang, W. (2011) The G-Protein-coupled bile acid receptor, Gpbar1 (TGR5), negatively regulates hepatic inflammatory response through antagonizing nuclear factor kappa light-chain enhancer of activated B cells (NF-κB) in mice. *Hepatology*, **54** (4): 1421-1432.
- Wang, Y., Beydoun, M. A., Liang, L., Caballero, B. et Kumanyika, S. K. (2008) Will all Americans become overweight or obese? Estimating the progression and cost of the US obesity epidemic. *Obesity*, **16** (10): 2323-2330.
- Wansink, B. et Kim, J. (2005) Bad popcorn in big buckets: portion size can influence intake as much as taste. *Journal of nutrition education and behavior*, **37** (5): 242-245.
- Wansink, B., Painter, J. E. et North, J. (2005) Bottomless bowls: why visual cues of portion size may influence intake. *Obesity research*, **13** (1): 93-100.

- Watanabe, M., Houten, S. M., Matak, C., Christoffolete, M. A., Kim, B. W., Sato, H., Messaddeq, N., Harney, J. W., Ezaki, O., Kodama, T., Schoonjans, K., Bianco, A. C. et Auwerx, J. (2006) Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature*, **439** (7075): 484-489.
- Weng, J., Li, Y., Xu, W., Shi, L., Zhang, Q., Zhu, D., Hu, Y., Zhou, Z., Yan, X. et Tian, H. (2008) Effect of intensive insulin therapy on β -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *The lancet*, **371** (9626): 1753-1760.
- Westerterp, K. R. (2004) Diet induced thermogenesis. *Nutrition & metabolism*, **1** (1): 5.
- Williams, G., Bing, C., Cai, X. J., Harrold, J. A., King, P. J. et Liu, X. H. (2001) The hypothalamus and the control of energy homeostasis: different circuits, different purposes. *Physiology & behavior*, **74** (4-5): 683-701.
- Winzell, M. S. et Ahrén, B. (2004) The High Fat Diet Fed Mouse. *Diabetes*, **53** (suppl 3): S215-S219.
- Woods, S. C. et D'Alessio, D. A. (2008) Central control of body weight and appetite. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **93** (11_supplement_1): s37-s50.
- Wren, A., Seal, L., Cohen, M., Brynes, A., Frost, G., Murphy, K., Dhillon, W., Ghatei, M. et Bloom, S. (2001) Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans.
- Wu, T., Bound, M. J., Standfield, S. D., Gedulin, B., Jones, K. L., Horowitz, M. et Rayner, C. K. (2013) Effects of rectal administration of taurocholic acid on glucagon-like peptide-1 and peptide YY secretion in healthy humans. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **15** (5): 474-477.
- Wynne, K., Stanley, S., McGowan, B. et Bloom, S. (2005) Appetite control. *Journal of Endocrinology*, **184** (2): 291-318.
- Yao, M. et Roberts, S. B. (2001) Dietary energy density and weight regulation. *Nutrition reviews*, **59** (8): 247-258.
- Yeomans, M. (2000) Rating changes over the course of meals: what do they tell us about motivation to eat? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **24** (2): 249-259.
- Yeomans, M., Lee, M., Gray, R. et French, S. (2001) Effects of test-meal palatability on compensatory eating following disguised fat and carbohydrate preloads. *International journal of obesity*, **25** (8): 1215.
- Yeomans, M. R. (2018). Chapter 6 - Measuring Appetite and Food Intake. *Methods in Consumer Research, Volume 2*. G. Ares et P. Varela. Woodhead Publishing. 119-149.
- Yeomans, M. R., Blundell, J. E. et Leshem, M. (2004) Palatability: response to nutritional need or need-free stimulation of appetite? *British Journal of Nutrition*, **92** (S1): S3-S14.
- Yuan, L. et Bambha, K. (2015) Bile acid receptors and nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Hepatology*, **7** (28): 2811-2818.
- Zambad, S. P., Tuli, D., Mathur, A., Ghalsasi, S. A., Chaudhary, A. R., Deshpande, S., Gupta, R. C., Chauthaiwale, V. et Dutt, C. (2013) TRC210258, a novel TGR5 agonist, reduces glycemic and dyslipidemic cardiovascular risk in animal models of diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **7** 1-14.
- Zander, M., Madsbad, S., Madsen, J. L. et Holst, J. J. (2002) Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and β -cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *The Lancet*, **359** (9309): 824-830.
- Zandstra, E. H., De Graaf, C., Mela, D. J. et Van Staveren, W. A. (2000) Short-and long-term effects of changes in pleasantness on food intake. *Appetite*, **34** (3): 253-260.
- Zehethofer, N., Pinto, D. M. et Volmer, D. A. (2008) Plasma free fatty acid profiling in a fish oil human intervention study using ultra-performance liquid chromatography /electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, **22** (13): 2125-2133.

Annexe



UFMC-1 – INATAA - LNTA
Questionnaire d'enquête sur "comportement alimentaire et évaluation
subjective et objective de l'appétit"



N° du questionnaire /___./ ; Date : /___/___/_____/

I. INFORMATIONS GENERALES

I.1. Identification du participant

1. Nom et Prénom : 2. Sexe : m ; f ; 3. Age (ans) : ; 4. Tél./e-mail :

I.2. Etat de santé

1. Souffrez-vous d'une maladie ? oui ; non ; si oui, laquelle ?

2. Prenez-vous actuellement des médicaments ? oui ; non

3. Suiviez-vous actuellement un régime alimentaire particulier ? oui ; non

si oui, lequel ? et dites pourquoi ? maigrir grossir autres :

.....

4. Avez-vous un changement de poids à plus de 3 kg, durant ces trois derniers mois ? oui ; non

II.3. Activité physique et tabagisme

1. Pratiquez-vous une activité physique ? oui ; non ; si oui, indiquez :

type activité ? ; n^{br}. de séances par semaine ;fois /semaine.

raison de pratique du sport : maigrir loisir être en bonne sante autres :

2. Fumez-vous des cigarettes ? oui (n^{br}. de cigarettes par jour :) non

II.4. Mesures anthropométriques

1. Poids (kg) : ; 2. Taille (m) :

II. COMPORTEMENT ALIMENTAIRE HABITUEL

1. Combien de repas prenez-vous par jour ? repas/jr,

lesquels : petit-déjeuner collation matinale déjeuner goûter diner ;

autres :

2. Vous arrive-t-il de sauter un repas ? oui non

si oui, lequel ? petit-déjeuner collation matinale déjeuner goûter diner

pourquoi ? manque de temps manque d'appétit. habitude n'aimes pas ce repas. autres :

3. Quel est votre repas le plus important ? petit-déjeuner ; collation matinale ; déjeuner ; goûter ; diner

4. Quel est le repas le moins important ? petit-déjeuner ; collation matinale ; déjeuner ; goûter ; diner

5. Prenez-vous habituellement vos repas aux mêmes heures ? oui non.

6. En combien de temps prenez-vous votre déjeuner :mn.

7. Votre vitesse de manger est-elle ? lente ; normale ; rapide

8. Avez-vous l'habitude de manger : seul ; ou en famille / avec amis

9. La convivialité des repas influence-t-elle votre appétit ? oui (en l'augmente ; en la diminue) ; non

10. Comment savez-vous que vous avez faim ? besoin de manger vertiges creux gastriques

contraction gastrique fatigue physique fatigue mentale autres :

11. Avez-vous l'habitude de rajouter des condiments et des épices dans vos plats ? Oui ; Non

si oui, lesquels : citron ; harissa ; poivre ; huile d'olive ; moutarde ; persil ; sel ; vinaigre.

à quel fréquence d'utilisation : toujours ; souvent ; rarement.

et pour quelles raisons : améliorer le goût ; augmenter l'envie de manger autres :

13. Mangez-vous entre les repas ? oui non

si oui, pour quelles raisons : stresse ou ennui ; pendant les révisions ; simple envie de manger ;

en regardant la télé ; moment de partage avec les amis ; avoir faim ; autres :

14. Parmi les menus de déjeuner du semainier ci-dessous (proposé par le restaurant universitaire), indiquer les trois plats les plus préférés pour vous ? le premier choix : ; le deuxième choix : ; le troisième choix :
 quels sont vos critères de classement : nature du plat de résistance ; nature de l'aliment d'accompagnement ; nature du dessert ; autre :

Plats n°	Jour	Constituants du repas : 1. Aliment d'entrée ; 2. Plat principal ; 3. Aliment d'accompagnement ; 4. Dessert ; 5. Pain				
		1	2	3	4	5
1	Dimanche	salade variée	spaghettis	fromage	pomme	pain
2	Lundi	salade variée	pois chiches	cachir	yaourt	pain
3	Mardi	salade variée	rfiss et l'ben	poulet au four	banane	pain
4	Mercredi	salade variée	macaroni	viande hachée	yaourt	pain
5	Jeudi	salade variée	tltli	thon conserve	pomme	pain
6	Vendredi	salade variée	couscous	Viande bœuf	boisson fruitée	pain
7	Samedi	salade variée	lentille	omelette	orange	pain

III. EVALUATION SUBJECTIVE ET OBJECTIVE DE L'APPETIT

III.1. Avant le repas

1. Avez-vous une prise alimentaire avant le déjeuner aujourd'hui ? oui non ;

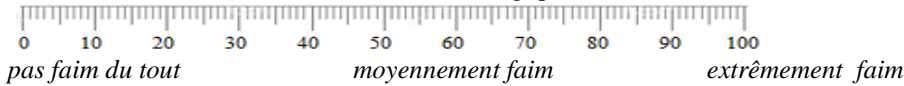
si oui, Indiquer l'heure exacte de prise : ... h ...min

et qu'est ce que vous avez mangé :

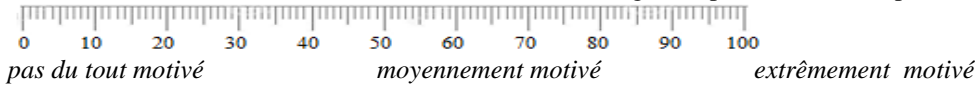
2. Avez-vous l'habitude de manger le plat servi ? oui ; non ; Si oui, depuis quand :

3. Le plat servi fait-il partie de vos plats préférés : oui ; non

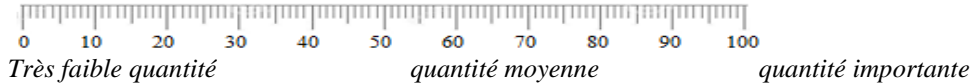
4. Estimez-vous sur cette échelle visuelle analogique (EVA) vos sensations de faim



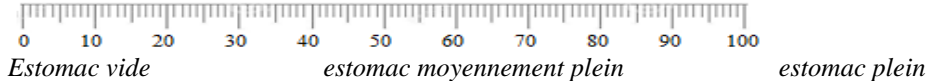
5. Estimez-vous sur EVA, le niveau de votre envie de manger ce plat (motivation pour manger)



6. Estimez-vous sur cette échelle visuelle analogique le niveau de votre consommation prospective



7. Estimez-vous sur cette échelle visuelle analogique, le niveau de votre plénitude gastrique



8. Décrivez-vous vos sensations de faim ?

besoin de manger creux gastriques vertiges contraction gastrique

fatigue physique fatigue mentale autres :

9. Avez-vous un sentiment de stress en ce moment ? oui non

III.2. Au cours le repas

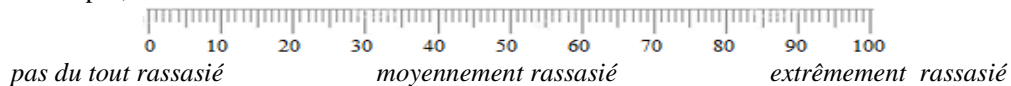
1. Heure exacte du début de la prise du déjeuner :h :min
2. Estimation des quantités ingérées de chaque constituant du repas servi

Constituants du repas	Quantités servies (portion, g ou ml)	Quantités restantes (portion, g ou ml)
1. Aliment d'entrée
2. Plat principal
3. Aliment d'accompagnement
4. Dessert
5. Pain

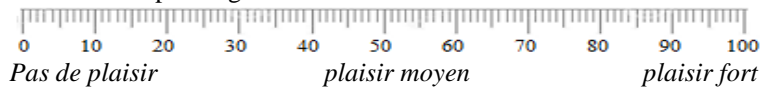
3. Séquence de la prise : séquence aléatoire ;
 séquence ordonnée : aliment d'entrée /___/ ; plat de résistance /___/ ; dessert /___/ ; pain /___/.
4. Nombre de constituants du repas consommés : /___/
5. Heure exacte de la fin de la prise du déjeuner :h :min.
6. Présence de convives (nombre) : oui (.....personnes) non

III.3. Après le repas

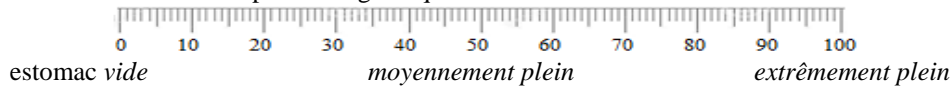
1. Pourquoi, arrêtez-vous de manger chacun des composants du repas servi ?
 je suis rassasié ; aliments déplaisant ; quantités servies consommées ; plaisir gustatif diminué
2. Avez-vous envie de se servir par d'autres quantités de ce plat ? oui ; non.
3. Avez-vous envie de prendre des aliments autres que ceux-ci ? oui ; non
si oui, lesquels ?
4. En fin de ce repas, estimez-vous votre rassasiement sur EVA ?



5. Estimez-vous votre sensation de plaisir gustatif sur EVA ?



6. Estimez-vous que votre estomac est maintenant :
 trop plein moyennement plein légèrement plein presque vide
7. Estimez-vous votre sensation de plénitude gastrique sur EVA ?



8. Parmi les constituants du repas, citer le plus appréciés
 Plat de résistance :
 Dessert :
 Tout le repas :
 Autres : pain/salade

9. Quels sont les épices et les condiments que vous aimez de rajouter à ce plat ?
 citron ; h'rissa ; poivre ; huile d'olive ; moutarde ; persil ; sel ; vinaigre ;
 autres : rien

10. Indiquer dans le tableau ci-dessous, en utilisant la même échelle EVA, que deviennent-elles les sensations suivantes : (partie à remplir et à remettre)

	0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100															
Après repas (min)	15	30	45	60	75	90	10	12	13	15	16	18	19	21	22	24
Sensations de faim							5	0	5	0	5	0	5	0	5	0
Plénitude gastrique																
Envie de manger																
Consommation prospective																

11. A quelle heure exacte avez-vous pris une nouvelle collation ou un nouveau repas ?hmin,
 Qu'est ce que vous avez mangé ?

❁ Merci de votre participation ❁

Publication et communications

Publication Internationale

- [1] Bensalem, B. Murtaza, A. Hichami, Khan A.S., Oulamara H., Merlen G., Berrichi M., Agli A.N., Tordjmann T., Khan N.K., Bile acid receptor TGR5 is critically involved in preference for dietary lipids and obesity, *The Journal of Nutritional Biochemistry* (2020), volume 76. 108298. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.108298>

Communications orales

- [1] Bensalem A., Murtaza B., Hichami A., Oulamara H., Agli A.N., Khan N.A., Implication of TGR5 receptor in diet-induced obesity in mice, *Séminaire International sur les sciences alimentaires SISA 2018*, INATAA, Constantine, Algeria. *The North African Journal of Food and Nutrition Research: (2018) 02; (04). A24.*
- [2] Bensalem A., Murtaza B., Hichami A., Oulamara H., Khan A.S., Agli A.N., Tordjmann T., Khan N.A. Involvement of TGR5 receptor in fat preference and obesity in mice, *Meeting of the Federation of European Physiological Societies (FEPS) and the Italian Physiological Society (SIF). Bologna (Italy), September 10th – 13th. Acta physiologica. 227, 124-124.*

Mots clés : Pesticides, Mancozebe, Metribuzine, Coupes histologiques.

057

EFFETS DES POLYPHÉNOLS DU CAFÉ SUR LA FLUIDITÉ MEMBRANAIRE ET LA PRODUCTION ÉNERGÉTIQUE DES HÉPATOCTES CHEZ LE RAT OBÈSE

SAIDI MERZOUK A, **MEDJDOUB A** *, MERZOUK H, LOUKIDI B

*Physiologie Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition (PPABIONUT), Faculté des SNV/STU, Département de Biologie, Tlemcen, Algérie. * Me348750@gmail.com*

Introduction : Le café est une boisson très populaire. Sa consommation est considérée comme bénéfique pour la santé. Parmi ses effets bénéfiques, la diminution du risque de maladies hépatiques chroniques associé à l'obésité est de plus en plus confirmée. Néanmoins, le mécanisme reste encore mal compris. Parmi les composés actifs connus dans le café, les polyphénols dont l'acide chlorogénique est le plus abondant et protège les cellules du stress oxydatif, et peut donc être à l'origine de la protection hépatique. **Problématique :** Le but de ce travail est d'évaluer les effets in vitro de l'acide chlorogénique (polyphénol du café) sur la fluidité membranaire et la production énergétique des hépatocytes chez le rat obèse. **Matériels et méthodes :** L'obésité est induite chez le rat wistar adulte par un régime cafeteria pendant 8 semaines. Les hépatocytes sont isolés à partir des foies fraîchement récupérés, et incubés en présence de la collagénase (0,025%). La viabilité cellulaire est appréciée par le bleu de Trypan, et le comptage des cellules se fait dans la cellule de Malassez. Les hépatocytes sont par la suite incubés dans le milieu RPMI, en présence ou en absence de l'acide chlorogénique à différentes concentrations (1 et 10 µM) pendant 48 h. La prolifération des hépatocytes (test MTT), la production énergétique en ATP, fluidité membranaire et l'intégrité membranaire (test de l'enzyme Lactate déhydrogenase, LDH) sont ensuite déterminés par des méthodes spécifiques. **Résultats :** Nos résultats montrent que l'obésité induit une réduction de la prolifération des hépatocytes, associée à une augmentation de la libération de la LDH signe d'altération membranaire, une réduction de la fluidité membranaire et des teneurs hépatiques en ATP. L'acide chlorogénique corrige ces anomalies, en augmentant la prolifération des hépatocytes et de leur production énergétique, en réduisant la libération de la LDH et en corrigeant la fluidité des membranes, notamment chez le rat obèse. **Conclusion :** En conclusion, l'acide chlorogénique du café peut constituer une stratégie thérapeutique afin de corriger la fonction hépatique au cours de l'obésité.

Mots clés : Acide chlorogénique, Café, Hépatocytes, ATP.

058

IMPLICATION OF TGR5 RECEPTOR IN DIET-INDUCED OBESITY IN MICE

BENSALEM Adel ^{1, 2} *, MURTAZA B. ², HICHAMI A. ², OULAMARA H. ¹, AGLI A. ¹, KHAN N.A. ²

¹ Laboratoire de Nutrition et Technologie Alimentaire (LNTA), Institut de la Nutrition, de l'Alimentation et des Technologies Agro-Alimentaires (INATAA) - Université Frères Mentouri Constantine 1, Algérie.

² Physiologie de la Nutrition & Toxicologie, UMR U1231 INSERM/Université de Bourgogne-Franche Comté (UBFC), Dijon, France. * benadel2005@yahoo.fr

Obesity has received considerable attention as a major threat to public health worldwide. It is associated with an increased risk of hypertension, cardiovascular disease, diabetes mellitus and certain types of cancer. Multiple genetic, social, economic, and personal factors play a significant role in its pathogenesis. Several recent reports have indicated the implication of the bile acid receptor TGR5 in obesity. The aim of this study is to investigate the involvement of the TGR5 receptor in diet-induced obesity and its possible role in fat preference. For this purpose, wild type (WT) and TGR5 knock-out (TGR5^{-/-}) mice were maintained on a normal diet (ND) or high-fat diet (HFD) for 20 weeks. Body weight was measured weekly while food intake was calculated daily. Intra-peritoneal glucose tolerance test was carried out in mice. At the end of the study, the animals were sacrificed and liver and white adipose tissue were removed. Venous blood was collected and blood parameters were determined. Total liver cholesterol and triglycerides concentrations were determined by the colorimetric enzymatic method. The liver fatty acid composition was analyzed by gas chromatography and liver sections were used for histological analysis. mRNA expression of different genes involved in lipid metabolism in the liver was determined by RT-qPCR. Spontaneous preference for lipid solutions was investigated by means of the two-bottle preference test. Results indicated that the TGR5^{-/-} mice fed HFD were more obese than WT mice fed HFD. Blood glucose, cholesterol, and triglyceride were higher in TGR5^{-/-} obese mice compared to WT obese animals. Accordingly, the homeostasis model assessment-insulin resistance value was higher in TGR5^{-/-} obese mice than WT obese animals. Interestingly, on HFD-fed, TGR5^{-/-} mice exhibited high liver weight with high liver cholesterol and triglyceride than WT mice. Consequently, hepatic steatosis was more marked in TGR5^{-/-} obese mice that had low PPARα and CPT1β mRNA expression, indicating low fatty acid oxidation. Fat preference observed in ND-fed WT and TGR5^{-/-} mice was abolished in HFD-fed animals. However, in contrast to WT obese mice, TGR5^{-/-} obese mice consumed fat containing solution similar to control solution. This leads us to conclude that TGR5 may be a promising target for obesity management.

Keywords: TGR5 receptor, High-fat diet, Obesity, Mice.

059

GLUTEN ET MALADIE CÉLIAQUE : EFFET DU TRAITEMENT DIC SUR LES ÉPITOPES TOXIQUES DES PROTÉINES DE BLE

interest was focused on its potential antiobesogenic and antidiabetic activities. Experiments were performed on 3T3-L1 preadipocytes and on C2C12 myotubes. Lipid accumulation during 3T3-L1 adipogenic differentiation was quantified with AdipoRed fluorescence staining. Glucose uptake in C2C12 myotubes was studied with the fluorescent glucose analog 2-NBDG. Our preliminary results show that PipeNig® reduces 3T3-L1 adipocyte differentiation and lipid accumulation. Moreover, acute exposure of C2C12 myotubes with different concentrations of PipeNig® improves glucose uptake activity. Conclusion Taken together, this initial analysis revealed interesting and novel properties of β -caryophyllene, suggesting potential applications in the prevention of metabolic syndrome.

PP.148

Involvement of TGR₅ receptor in fat preference and obesity in mice

Bensalem A^{1,2}, **Murtaza B**², **Hichami A**², **Oulamara H**¹, **Khan A**², **Agli A**¹, **Khan N**²

¹Laboratoire de Nutrition et Technologie Alimentaire (LNTA), Institut de la Nutrition, de l'Alimentation et des Technologies Agro-Alimentaires (INATAA) - Université Frères Mentouri Constantine 1, 25000, Algeria; ²Physiologie de la Nutrition & Toxicologie, UMR U1231 INSERM/Université de Bourgogne-Franche Comté (UBFC), Dijon 21000, France. Email: benadel2005@yahoo.fr

The aim of this study is to investigate the involvement of TGR₅ receptor in preference for dietary lipids and obesity. C57BL/6 wild type (WT) and TGR₅ knock-out (TGR₅^{-/-}) mice were maintained on normal diet (ND) or high-fat diet (HFD). Food intake was calculated daily while body weight was measured weekly. After 20 weeks of feeding, body lean and fat mass were analyzed by EchoMRI 500. Metabolic monitoring was performed using a Comprehensive Laboratory Animal Monitoring System. Intra-peritoneal glucose tolerance test was carried out in mice. Spontaneous preference for fat solutions was investigated by means of the two-bottle preference test. At the end of study, mice were sacrificed and liver was removed to determinate total liver triglycerides and cholesterol concentrations. Venous blood was collected and blood parameters were determined. The TGR₅^{-/-} mice fed HFD consumed significantly more food and more energy, and exhibited lower energy expenditure. Consequently, TGR₅^{-/-} mice fed HFD were more obese and had higher body fat mass than WT mice fed HFD. Blood glucose, cholesterol and triglyceride were higher in TGR₅^{-/-} obese mice compared to WT obese animals. Accordingly, homeostasis model assessment-insulin resistance value was higher in TGR₅^{-/-} obese mice than WT obese animals. Interestingly, on HFD-fed,

TGR₅^{-/-} mice exhibited high liver weight with high liver cholesterol and triglyceride than WT mice. Fat preference observed in ND-fed WT and TGR₅^{-/-} mice, was abolished in HFD-fed animals. However, in contrast to WT obese mice, TGR₅^{-/-} obese mice consumed fat containing solution similar to control solution. This leads us to conclude that TGR₅ may modulate food preferences and may be a promising target for the management of obesity.

Poster Session II (6/7)

Renal Physiology

PP.149

Altered osmoregulation in kidney transplant recipients predict renal outcome

Bienaimé F, **Mazloum M**, **Jouffroy J**, **Neuraz A**, **Brazier F**, **Legendre C**, **Prié D**, **Anglicheau D**

Hôpital Necker-Enfants Malades, INSERM, France

Kidney transplant recipients (KTR) have impaired urine-diluting ability but seldom develop baseline hyponatremia before end stage renal disease. While hyponatremia is a risk factor for adverse events in chronic kidney disease (CKD) and KTR, the prevalence of subtler alterations in osmoregulation in KTR and their association with outcomes remain unassessed. Here, we studied a single center prospective cohort of 1258 kidney transplant recipients (KTR) who underwent a water-loading test 3 months after transplantation to determine osmoregulation performance. Glomerular filtration rate measurement (mGFR) measurement was performed at the same visit. A group of 164 healthy candidates for kidney donation served as controls. We further evaluated the association of osmoregulation performance with transplantation outcomes and subsequent kidney function. Our results indicate that, differing from controls, most KTR failed to maintain plasma sodium (PNa) during water loading (PNa slope of -0.6 ± 0.4 mmol/l/h in KTR vs -0.12 ± 0.3 mmol/l/h in controls; $P < 0.0001$). Steeper PNa reduction during the test independently associated with the composite outcome of all-cause mortality and allograft loss (HR=1.73 per 1 mmol/l/h decrease in PNa; 95% confidence interval: 1.23 to 2.45; $P=0.002$) and allograft loss alone (HR=2.04 per 1 mmol/l/h decrease in PNa; 95% confidence interval: 1.19 to 3.51; $P=0.01$). In addition, a steeper PNa slope 3 months after transplantation independently correlated with lower subsequent mGFR ($b=1.93$; 95% confidence interval: 0.46 to 3.41; $P=0.01$). We conclude that reduced osmoregulation performance is a frequent finding in KTR and predicts renal outcome.

124

الملخص

يهدف عملنا إلى دراسة العوامل السلوكية المحددة للشهية من ناحية، ومن ناحية أخرى، دراسة مشاركة مستقبل حمض الصفراء TGR5 في تعديل تفضيلات الطعام وارتباطه بالسمنة.

أجريت دراسة استقصائية عن السلوك الغذائي والتقييم الذاتي والموضوعي للشهية مع 208 شاب بالغ. وقد تم تقدير الأحاسيس الذاتية للشهية على مقياس تناظري بصري. أما الشهية الموضوعية فقد تم قياسها من خلال تقدير كميات العناصر الغذائية المستهلكة والفترات الزمنية بين وجبتين متتاليتين. تمت دراسة التعرف على مسار إرسال الإشارات عبر مستقبل TGR5 في الاتزان الداخلي للدهون و الغلوكوسيدات ومشاركته في تعديل التفضيلات الغذائية و السمنة على فيران تجارب من النوع البري (WT) والمعدلة وراثيًا (TGR5^{-/-}) . تم التحقيق في ارتباط تعدد الأشكال الوراثية للجين المشفر TGR5 بالسمنة في 127 طفلاً.

استهلاك الطعام متعلق بالأحاسيس الذاتية للشهية و كذا المدة الزمنية لما قبل الوجبة. الإجهاد يؤدي إلى زيادة استهلاك الطاقة. عادات الاستهلاك والأهمية المعطاة للوجبات يحفران زيادة الاستهلاك أثناء الوجبة. ترتبط درجة الشبع بكمية العناصر الغذائية المستهلكة. ترتبط درجة متعة التذوق بتناول البروتين والدهون بينما يرتبط امتلاء المعدة بتناول الألياف. كثافة الطاقة في الأطباق لها تأثير إيجابي على الشعور بالشبع وسلبي على امتلاء المعدة. فقط الإحساس بلذة التذوق يتأثر بلذة الطبق المقدم. ترتبط المدة الفاصلة بين الوجبة المدروسة و الوجبة التي تليها ارتباطاً إيجابياً بالدرجة الذاتية للشبع ولذة التذوق، ولكن ليس بامتلاء المعدة. أظهرت البروتينات تأثيراً مُشبعًا وقوة مُولدة للتشبع أكثر أهمية من تلك الموجودة في الكربوهيدرات والدهون.

يؤدي ارتباط حذف الجين المشفر للمستقبل TGR5 بالنظام الغذائي الغني بالدهون إلى انخفاض في استهلاك الطاقة ، واختلال توازن الكربوهيدرات والدهون والطاقة ، فضلاً عن انخفاض إفراز GLP-1. و التي تضاف إليها تأثيرات التهابية وتنكس دهني كبدي. ، كما يشارك TGR5 أيضاً في التحكم في تناول الدهون الغذائية من خلال مشاركته في فسيولوجيا براعم التذوق. تؤكد دراسة تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة لـ TGR5 (SNP rs11554825) تأثيرها على السمنة عند الأطفال.

الكلمات المفتاحية: السمنة ، سلوك الغذائي ، الشهية ، الوجبة ، مستقبل TGR5 ، التفضيلات الغذائية ، تعدد الأشكال الجيني.

Abstract

Our work consists of studying the behavioral determinants of appetite and the involvement of the bile acid receptor TGR5 in the modulation of food preferences and its association with obesity.

A survey on eating behavior and assessment of subjective and objective appetite was conducted among 208 young adults. Subjective feelings of appetite were estimated by scores on a visual analog scale and objective appetite was estimated by nutrient intake and interprandial intervals. The identification of a signaling pathway via the TGR5 receptor in lipid-glucidic homeostasis and its implication in the modulation of dietary preferences and in obesity was carried out in WT and TGR5^{-/-} mice. The association of the TGR5 gene polymorphism with obesity has been investigated in 127 children.

Food consumption depends on the subjective sensations of appetite, and the preprandial duration. Stress induces overconsumption of energy. Consumption habits and the importance given to meals favored more energy consumption. The subjective satiation score is associated with nutritional intake. The gustatory pleasure score is correlated with protein and lipid intake. Gastric fullness is correlated with fiber intake. The energy density of dishes has a positive influence on satiation and negatively on gastric fullness. Only the sensation of gustatory pleasure is influenced by the pleasantness of the dish served. Postprandial duration is positively correlated with subjective satiation score and gustatory pleasure, but not with gastric fullness. The proteins had presented a satiating effect and a satietogenic power more important, than those of the carbohydrates and the lipids.

The deletion of the TGR5 gene associated with a high fat diet, leads to a decrease in energy expenditure, and an imbalance of carbohydrate-lipid and energy homeostasis, as well as a decrease in the secretion of GLP-1. To which are added inflammatory effects and hepatic steatosis. Indeed, TGR5 is also involved in the control of dietary fat intake through its involvement in the physiology of taste buds. The study of the single nucleotide polymorphism of TGR5 (SNP rs11554825) further confirms its involvement in childhood obesity.

Keywords: obesity, eating behavior, appetite, meals, TGR5 receptor, dietary preferences, polymorphism.

RESUME

Notre travail consiste à étudier d'une part les déterminants comportementaux de l'appétit, et d'autre part, l'implication du récepteur des acides biliaires TGR5 dans la modulation des préférences alimentaires et son association avec l'obésité.

Une enquête sur le comportement alimentaire et l'évaluation subjective et objective de l'appétit a été menée auprès de 208 jeunes adultes. Les sensations subjectives d'appétit ont été estimées sur une échelle visuelle analogique et l'appétit objectif a été estimé par les apports nutritionnels et des intervalles interprandiaux. La mise en évidence d'une voie de signalisation *via* le récepteur TGR5 dans l'homéostasie lipido-glucidique et son implication dans la modulation des préférences alimentaires et dans l'obésité a été réalisée sur des souris WT et TGR5^{-/-}. L'association du polymorphisme du gène codant le TGR5 avec l'obésité a été recherchée chez 127 enfants.

La consommation alimentaire dépend des sensations subjectives de l'appétit, et de la durée préprandiale. Le stress induit une surconsommation énergétique. Les habitudes de consommation et l'importance accordée aux repas favorisaient davantage la consommation énergétique. Le score subjectif de rassasiement est associé avec les apports nutritionnels. Celui du plaisir gustatif est corrélé avec les apports protéiques et lipidiques. La plénitude gastrique est corrélée aux apports en fibres. La densité énergétique des plats influe positivement sur le rassasiement et négativement sur la plénitude gastrique. Seule la sensation du plaisir gustatif est influencée par l'agrément du plat servi. La durée postprandiale est positivement corrélée avec le score subjectif du rassasiement et le plaisir gustatif, mais pas avec la plénitude gastrique. Les protéines avaient présenté un effet rassasiant et un pouvoir satiétogène plus important, que ceux des glucides et des lipides.

La délétion du gène TGR5 associée avec une alimentation hyperlipidique entraîne une diminution de la dépense énergétique, et un déséquilibre de l'homéostasie glucido-lipidique et énergétique, ainsi qu'une diminution de la sécrétion de GLP-1. Auxquels s'ajoutent des effets inflammatoires et une stéatose hépatique. En effet, le TGR5 intervient également dans le contrôle des apports en graisses alimentaires *via* son implication dans la physiologie des papilles gustatives. L'étude du polymorphisme mononucléotidique du TGR5 (SNP rs11554825) confirme en outre son implication dans l'obésité chez les enfants.

Mots clés : obésité, comportement alimentaire, appétit, repas, récepteur TGR5, préférences alimentaires, polymorphisme.