



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université Hassiba Ben Bouali- Chlef

Faculté des sciences

THESE DE DOCTORAT LMD

Présentée par

HADRI Zouheyr

Spécialité:

Sciences Alimentaires et Nutrition

Option:

Nutrition humaine

Effet des fibres sur la satiété

Devant le jury

Présidente : ALLEM R.

Professeur UHB-Chlef.

Directeur de thèse : DILMI BOURAS A.

Professeur UHB-Chlef.

Co-directeur: FROMENTIN G.

Docteur INRA-AgroParisTech.

Examinatrice : KADDOURI H.

Professeur U. Oran 1.

Examineur : KHEROUA O.

Professeur U. Oran 1.

Examinatrice : KOICHE M.

MCA UHB-Chlef.

Invité : CHAUMONTET C.

Docteur INRA-AgroParisTech.

Année universitaire: 2015-2016.

Remerciements

Cette thèse a été réalisée au sein du laboratoire de Physiologie de la Nutrition et du Comportement Alimentaire [PNCA, UMR-914 AgroParisTech/ INRA] sous la direction du Dr Fromentin Gilles et à l'université de Chlef sous la direction du Pr Dilmi Bouras Abdelkader.

Je remercie le Pr. Daniel Tomé professeur à AgroParisTech et directeur du laboratoire PNCA de m'avoir accueilli dans son laboratoire pour réaliser les expérimentations.

Je remercie le Pr. Abdelkader Dilmi Bouras d'avoir encadré mon travail en tant que directeur de thèse avec beaucoup d'optimisme. Je le remercie pour sa patience et ses conseils.

Je remercie chaleureusement le Dr. Gilles Fromentin, ingénieur de recherche INRA et co-directeur du laboratoire PNCA pour son encadrement, ses conseils, sa disponibilité et ses très nombreux conseils en tant que co-directeur de thèse. Je vous remercie aussi pour l'ouverture des portes du laboratoire PNCA en m'y accueillant pour effectuer mes stages.

Je tiens à exprimer mes plus vifs remerciements au Dr. Catherine Chaumontet ingénieur de recherche INRA, pour son encadrement, sa patience et ses conseils tout au long de la réalisation de cette thèse. J'ai apprécié particulièrement un cœur léger et esprit tranquille depuis le début de ma thèse.

Je remercie le Dr. Rojo Rasoamanana pour son aide à réaliser de ce travail.

Je remercie le membre des jurys Madame ALLEM R. Professeur à l'université de Chlef ; Mademoiselle KADDOURI H. Professeur à l'université d'Oran 1 ; Monsieur KHEROUA O. Professeur à l'université d'Oran 1 et Mademoiselle KOICHE M. Maître de conférences A à l'université de Chlef pour l'honneur que vous avez fait afin d'examiner mon travail et pour le temps consacré à la lecture de ma thèse.

Un remerciement spécial aux meilleurs amis Nicolas Trepie et Morgane Dufay, Vanessa Vilmara Hudry, Isidra Recio et Angélique Foucault pour l'aide que vous m'avez donné afin de réaliser mes expérimentations.

Mention spéciale à Moussa Kouadri Sameut, Nouredine Koulla, Nouredine Abdelkrim, Abderrahmen Akkacha, Salim Belhireche, Boughalia Ahmed, Youcef Khaled et Oussama Chennaoui pour votre soutien moral dans mes périodes de doutes et pour les multiples engagements répétés.

Je tiens à remercier tout particulièrement mes parents et tous les membres de ma famille pour leurs immenses soutiens, leurs patiences et leurs conseils avisés tout au long de ce parcours.

A tous les membres du laboratoire de Physiologie de la Nutrition et du Comportement Alimentaire, secrétaires, chercheurs, techniciens et étudiants, je tiens à exprimer mes remerciements chaleureux.

Une pensée pour terminer ces remerciements pour mon cher enseignant Dr Bensaid Ahmed qui n'a pas vu l'aboutissement de mon travail mais je sais que vous en auriez très fier de ton étudiant. Cette réussite est grâce à vous et grâce à la confiance que vous m'avez fait. Que dieu vous accueille dans ses vastes paradis et vous recouvre par ses miséricordes.

ملخص

تعتبر السمنة مرض مزمن سببه التراكم المستمر للدهون في الجسم مما يخلف عدة أمراض مضرّة بالصحة. من بين عوامل الخطر كثافة السرعات الحرارية الموجودة في مختلف المواد الغذائية. استهلاك الألياف يقلل من استهلاك الطاقة بالزيادة في حاسة الشبع. تحفيز هذه الأخيرة يعود إلى آليات رئيسية و ثانوية التي لها آثار غير معروفة، ومع ذلك فإن القليل من الدراسات قد أجريت وأثبتت قدرة هذه الألياف في الحفاظ على التقليل من الشهية بوجود المكونات الغذائية الأساسية.

من أجل فهم هذه الآليات قمنا بدراسات على الفئران و الجرذان، بحيث أقيمت الراسة الأولى على الفئران باستعمال الألياف (صمغ الغوار، أوليغوفريكتوز و الألبينات)، والتي كانت تستعمل على شكل وجبات أولية في بداية المرحلة المظلمة. وجدنا أن تأثير الألياف المثبطة للشهية يختفي بعد الأسبوع الأول. بالإضافة إلى ذلك فإن الأوليغوفريكتوز و صمغ الغوار يساهمان في التقليل من تراكم كمية الدهون. عند الجرذان، استهلاك نظام غذائي يحتوي على 10% من الألياف (صمغ الغوار، الألبينات و، أوليغوفريكتوز) أدى إلى انخفاض حاد في استهلاك كمية الطعام. بالمقابل استهلاك نظام غذائي مكون من 10% من أوليغوفريكتوز وخليط من 5% من صمغ الغوار و 5% أوليغوفريكتوز أدى إلى التقليل من استهلاك الطاقة، الزيادة في الوزن، وكذا السمنة بعد أسبوعين من اتباع هذا النظام.

وضحت النتائج المحصل عليها أنه يمكننا اختيار الأوليغو فريكتوز كنموذج للألياف من أجل القيام بدراسة معمقة و طويلة المدى. كما أثبتت دراسات أخرى أن النظام الغذائي الغني بالبروتينات له القدرة على التقليل من استهلاك الغذاء و كذا تخفيض الوزن. و بهدف معرفة تأثير المزج بين البروتينات و الأوليغوفريكتوز على الوزن و استهلاك الطعام، قمنا بإجراء دراسة لمدة 5 أسابيع على الجرذان مقسمة إلى تجربتين. التجربة الأولى مجزأة إلى 4 مجموعات: الأولى تتكون من نظام غذائي عادي البروتينات و عادي الدهون (10%)؛ الثانية تتكون من نظام غذائي عادي البروتينات، عادي الدهون (10%) و 10% من الأوليغوفريكتوز؛ الثالثة تتكون من نظام غذائي غني بالبروتينات و عادي الدهون (10%) في حين الرابعة تتكون من نظام غذائي غني بالبروتينات، عادي الدهون (10%) و 10% من الأوليغوفريكتوز. التجربة الثانية مجزأة أيضا إلى 4 مجموعات: الأولى تتكون من نظام غذائي عادي البروتينات و غني بالدهون (26% من شحم الخنزير و 9% من زيت الصوجا)؛ الثانية تتكون من نظام غذائي عادي البروتينات، غني بالدهون (35%) و 10% من الأوليغوفريكتوز؛ الثالثة تتكون من نظام غذائي غني بالبروتينات و غني بالدهون (35%) في حين الرابعة تتكون من نظام غذائي غني بالبروتينات، غني بالدهون (35%) و 10% من الأوليغوفريكتوز.

النتائج التي تحصلنا عليها أظهرت أن الأوليغوفريكتوز لديه تأثير في التقليل من استهلاك الغذاء لدى الجرذان سواء في حالة نظام غذائي عادي الدهون (-22.9%) أو غني بالدهون (-20.9%). في حين أن للبروتينات تأثير على التقليل من استهلاك الطاقة في حالة نظام غذائي عادي الدهون (-17%). كما بينت الدراسة أن المزج بين الأوليغوفريكتوز و البروتينات ليس لديه أي تأثير توافقي على استهلاك الغذاء. و أن النظام الغذائي الغني بالبروتينات و الدهون ليس لديه أي تأثير على استهلاك الغذاء و كذا الوزن. إضافة إلى ذلك النظام الغذائي (عادي أو غني بالدهون) الغني بالأوليغوفريكتوز ليس لديه تأثير واضح على الوزن. في حين أن النظام الغذائي الغني بالدهون، البروتينات و الأوليغوفريكتوز خفض الوزن النهائي للجرذان.

الفحوصات البيوكيميائية عند استهلاك نظام غذائي عادي الدهون و الغني بالبروتينات و الألياف، أظهرت انخفاض في ثلاثي الغليسيريدي الكبدي بالرغم من عدم وجود انخفاض في وزن الأنسجة الدهنية البيضاء. في المقابل و في حالة نظام غذائي غني بالدهون. الألياف الغذائية و البروتينات قامت بخفض تركيز ثلاثي الغليسيريدي الموجود في مصل الدم و كذا كمية الدهون.

في الأخير لاحظنا أن تأثير الألياف (صمغ الغوار، ألجينات و الأوليغوفريكتوز) على استهلاك الغذاء عند الفئران قد اختلف مع مرور الوقت عند تقديمها على شكل وجبات صغيرة. الدراسات المطولة عند الجرذان أظهرت أن الأوليغوفريكتوز يحافظ على التقليل من الشهية في حالة أنظمة غذائية عادية أو غنية بالدهون. بالمقابل البروتينات تفقد قدرتها على التقليل من الشهية في حالة نظام غذائي غني بالدهون. المزج بين البروتينات و الأوليغوفريكتوز لم يظهر أي توافق في التقليل من استهلاك الطاقة.

الكلمات الدالة: أوليغوفريكتوز، صمغ الغوار، ألجينات، كمية الطعام، الشبع، السمنة، عند الجرذان، الفئران.

RESUME

L'obésité est une maladie chronique évolutive due à l'accumulation de la masse grasse ce qui entraîne des maladies néfastes pour la santé. Parmi les facteurs de risque, il faut mentionner la densité calorique disponible dans les différents produits alimentaires. L'ingestion des fibres permet de réduire la prise énergétique en augmentant la sensation de satiété. La stimulation de cette sensation fait appel à des mécanismes centraux et périphériques qui sont encore mal connus. De plus, peu d'études ont montré la capacité de ces fibres à maintenir l'effet anorexigène en présence des macronutriments.

Afin de comprendre ces mécanismes, des études ont été faites chez la souris et chez le rat. La première étude a été faite chez la souris ingérant des fibres (gomme de guar, d'oligofructose et d'alginate) qui ont été administrées sous forme de petit repas au début de la phase nocturne. Nous avons trouvé que l'effet anorexigène des fibres disparaissait après la première semaine. De plus, l'oligofructose et la gomme de guar ont provoqué la diminution de l'accumulation de la masse grasse. Chez le rat, l'ingestion des régimes à base de 10% de fibres (gomme de guar, alginate et oligofructose) a induit une dépression de la prise alimentaire. Par ailleurs, 10% d'oligofructose et le mélange gomme de guar/oligofructose (5% /5%) ont diminué la prise énergétique, le gain de poids ainsi que l'adiposité après 2 semaines de traitement.

Compte tenu de ces résultats, nous avons retenu l'oligofructose comme fibre modèle afin de faire une étude approfondie à long terme. Les régimes hyperprotéiques étant aussi connus pour induire une dépression de la prise alimentaire et une diminution du poids corporel, nous avons eu pour objectif d'étudier l'effet combiné des protéines et de l'oligofructose sur le poids corporel et la prise alimentaire pendant 5 semaines. Pour cela, nous avons mené deux études pendant 5 semaines. Dans une première expérience, les régimes (normo ou hyperprotéique) étaient constitués avec un taux de lipides de 10% enrichi ou non avec 10% d'oligofructose (régimes normolipidiques). Dans la deuxième expérience les régimes hyperlipidiques (normo ou hyperprotéique) étaient constitués avec un taux de lipides de 35% (26% saindoux et 9% huile de soja) enrichis ou non avec 10% d'oligofructose (FOS). Nos résultats montrent que les FOS ont un effet dépresseur de la prise alimentaire chez le rat à la fois lors d'un régime normolipidique (-22.9%) ou hyperlipidique (-20.9%). Les protéines induisent une dépression de la prise alimentaire qui dans le cas de notre expérience ne s'exprime que dans le cas des régimes normolipidiques (-17.0%). Un résultat remarquable est que les effets dépresseurs de la prise alimentaire de FOS et des protéines alimentaires n'ont aucun effet synergique et au contraire les régimes riches en protéines n'exercent plus leurs propriétés dans le cas des régimes

hyperlipidiques. Les régimes riches en FOS n'induisent pas de différence significative de prise de poids que le régime soit hyperlipidique ou normolipidique, cependant, en régime hyperlipidique, un régime hyperprotéique combiné du FOS diminue le poids final des rats. Les dosages biochimiques, dans le cas des régimes normolipidiques avec l'ingestion des fibres et protéines, ont montré une diminution de la concentration des triglycérides hépatiques sans réduction de la masse de tissu adipeux blanc. En revanche, dans un régime hyperlipidique, les fibres et les protéines diminuent la concentration des triglycérides plasmatiques ainsi que l'adiposité.

En conclusion, l'effet des fibres (gomme de guar, alginate et oligofructose) sur la prise alimentaire disparaît au cours du temps lorsqu'ils sont administrés sous forme de petit repas chez la souris. Les études à long terme chez le rat ont montré que l'oligofructose maintient sa capacité anorexigène dans le cas des régimes normolipidiques ou bien hyperlipidiques tandis que les protéines perdent leurs effets anorexigènes dans le cas des régimes hyperlipidiques. Enfin, la combinaison entre l'oligofructose et les protéines n'a montré aucune synergie sur la dépression de la prise alimentaire.

Mots clés : Oligofructose, gomme de guar, alginate, prise alimentaire, satiété, adiposité, rats, souris.

ABSTRACT

Obesity is a chronic progressive disease caused by the accumulation of body fat resulting in harmful diseases to health. Among the risk factors, we must mention the caloric density available in various food products. The ingestion of fiber reduces energy intake by increasing satiety. The stimulation of the feeling appeals to central and peripheral mechanisms that are still unclear. In addition, few studies have shown the ability of these fibers to maintain the anorectic effect in the presence of macronutrients.

To understand these mechanisms, studies were done in mice and rats. The first study was done in mice ingesting the fibers (guar gum, alginate and oligofructose), which were administered as a small meal at the beginning of the night phase. We found that the anorectic effect of fiber disappeared after the first week. In addition, oligofructose and guar gum led to the decrease in the accumulation of fat mass. In rats ingesting diets containing 10% fiber (guar gum, alginate and oligofructose) induced food intake depression. Furthermore, 10% of oligofructose and the mixture of guar gum /oligofructose (5% / 5%) decreased energy intake, weight gain and adiposity after 2 weeks of treatment.

Given these results, we selected oligofructose as fiber model to make a thorough long term study. The protein diets are also known to induce food intake depression and decreased body weight, we aimed to study the combined effect of proteins and oligofructose on body weight and food intake for 5 weeks. For this, we conducted two studies for 5 weeks. In a first experiment, diets (normal or high protein) were made with a lipid levels of 10% enriched or not with 10% of oligofructose (normal fat diet). In the second experiment the fat diets (normal or high protein) were made with 35% of lipids (26% lard and 9% soybean oil) enriched or not with 10% of oligofructose (FOS). Our results show that FOS have a depressant effect of food intake in rats both at normal fat (-22.9%) or high fat diets (-20.9%). Proteins induce food intake depression which in the case of our experiment is expressed only in the case of normal fat diets (-17.0%). A remarkable result is that the depressant effects of food intake of FOS and dietary proteins have no synergistic effect, in the contrary protein diets not exerce their properties in the case of fat diets. Diets rich in FOS does not induce significant difference in weight gain that normal fat or high fat diets, however, in fat diet, a high protein diet combined with FOS reduces the final weight of the rats. Biochemical assays, in the case of normal fat diet with the ingestion of fiber and protein, showed a decrease in the concentration of hepatic triglycerides without reducing the mass of white adipose tissue. In contrast, in high fat diet, fiber and protein concentration decreased plasma triglycerides and adiposity.

In conclusion, the effect of the fibers (guar gum, alginate and oligofructose) on food intake disappears over time when administered as a small meal in mice. Long-term studies in rats have shown that the anorectic effect of oligofructose maintains its capacity in the case of normal fat or high fat diets while proteins lose their anorectic effects in the case of high fat diets. Finally, the combination of oligofructose and proteins showed no synergy on food intake depression.

Keywords: Oligofructose, guar gum, alginate, food intake, satiety, adiposity, rats, mice.

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	1
RESUME	5
ABSTRACT.....	7
LISTE DES TABLEAUX	15
LISTE DES FIGURES.....	17
LISTE DES PUBLICATIONS	19
LISTE DES ABREVIATIONS	20
1. INTRODUCTION	21
2. PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE.....	24
2.1. La prise alimentaire.....	24
2.2. Contrôle central du comportement alimentaire.....	26
2.2.1. Contrôle non- homéostatique de la prise alimentaire	26
2.2.2. Contrôle homéostatique de la prise alimentaire.....	30
2.2.2.1. L'hypothalamus.....	30
2.2.2.1.1. Le noyau Arqué (ARC).....	31
2.2.2.1.3. Le noyau ventromédian de l'hypothalamus (VMH).....	33
2.2.2.1.4. Le noyau hypothalamique dorso-médian.....	33
2.2.2.1.5. 'Laire hypothalamique latérale (LHA).....	33
2.2.2.2. Le noyau de tractus solitaire (NTS).....	35
2.3. Régulation à court terme de la prise alimentaire.....	35
2.3.1. Signaux sensoriels	35
2.3.1.1. Influence du goût et de l'odeur sur le contrôle de la prise alimentaire.....	36
2.3.1.2. Influence de l'arôme sur le contrôle de la prise alimentaire	36
2.3.1.3. Influence de la texture sur le contrôle de la prise alimentaire	37

2.3.2.	Signaux digestifs.....	37
2.3.2.1.	La distension gastrique.....	37
2.3.2.2.	Les hormones et peptides entéro-digestifs	38
2.3.2.2.1.	La cholecystokinine (ou CCK)	39
2.3.2.2.2.	Le glucagon-like peptide-1(GLP-1).....	40
2.3.2.2.3.	Le peptide Tyrosine-Tyrosine (ou PYY).....	42
2.3.2.2.4.	La ghréline	43
2.4.	Régulation à long terme de la prise alimentaire.....	46
2.4.1.	L'insuline	47
2.4.2.	La leptine	48
2.5.	Influence des macronutriments sur la prise alimentaire.....	49
2.5.1.	Les protéines et la prise alimentaire	49
2.5.2.	Les lipides et la prise alimentaire	51
2.5.3.	Les glucides et la prise alimentaire.....	53
2.6.	LES FIBRES ALIMENTAIRES	55
2.6.1.	Les différents types de fibres	55
2.6.2.	Sources de fibres et apports nutritionnels à différents âges.....	57
2.6.3.	Rôles physiologiques des fibres.....	58
2.6.3.1.	Effet des fibres sur la digestibilité et l'utilisation des protéines	58
2.6.3.2.	Effet des fibres sur l'absorption minérale.....	58
2.6.3.3.	Effet des fibres sur la flore intestinale.....	59
2.6.3.4.	Effet des fibres sur la perte de poids	59
2.7.	Effet des fibres sur la prise alimentaire et la satiété.....	60
2.7.1.	Implication potentielle de la solubilité dans l'effet anorexigène des fibres	61
2.7.2.	Implication de la viscosité dans l'effet anorexigène des fibres.....	62
2.7.2.1.	Sollicitation des signaux oro-pharyngés par les fibres viscosifiantes.....	63
2.7.2.2.	Modulation des signaux gastriques et de la cinétique digestive par les fibres viscosifiantes.....	63
2.7.2.3.	Libération des peptides gastro- intestinaux par les fibres viscosifiantes	64
2.7.2.4.	Les principales fibres viscosifiantes exerçant des effets notables sur la prise alimentaire	65
2.7.3.	Implication de la fermentescibilité dans l'effet anorexigène des fibres	71

2.7.3.1. Production d'AGCC et sécrétion des peptides gastro-intestinaux par les fibres fermentescibles	71
2.7.3.2. Modulation du microbiote intestinal par les fibres fermentescibles	72
2.7.3.2.1. Cas d'un modèle de fibre fermentescible : l'oligofructose (fructo-oligosaccharides).....	72
2.7.4. Libération des peptides gastro- intestinaux en réponse aux fibres	73
2.7.4.1. La sécrétion de la CCK en réponse aux fibres	73
2.7.4.2. La sécrétion du GLP-1 en réponse aux fibres	74
2.7.4.3. La sécrétion du PYY en réponse aux fibres	74
2.7.4.4. La sécrétion de ghréline en réponse aux fibres	75
2.8. Palatabilité des fibres et contrôle non homéostatique de la prise alimentaire	75
2.9. Interaction des fibres avec les autres macronutriments	76
3. TRAVAUX PERSONNELS	78
3.1. MATERIELS ET METHODES	78
3.1.1. Les animaux.....	78
3.1.2. Les régimes	78
3.1.3. Protocoles expérimentaux.....	79
3.1.3.1. Expérience 1 : Etude de l'effet d'ingestion d'un petit repas de fibre alimentaire sur la prise alimentaire et le tissu adipeux chez la souris pendant 3 semaines.....	79
3.1.3.2. Expérience 2 : Etude à court terme de l'effet de 5% des fibres sur le poids et la prise alimentaire chez le rat	80
3.1.3.3. Expérience 3 : Etude à court terme de l'effet de 10% des fibres sur le poids et la prise alimentaire chez le rat	81
3.1.3.4. Expérience 4 : Etude à court terme de la combinaison des fibres sur la prise alimentaire et la composition corporelle chez le rat	82
3.1.3.5. Expérience 5 : Etude de l'effet d'ingestion à long terme d'un régime hyperprotéique normolipidique enrichis en oligofructose sur la prise alimentaire et l'adiposité chez le rat	83
3.1.3.6. Expérience 6 : Etude de l'effet d'ingestion à long terme d'un régime hyperprotéique hyperlipidique enrichis en oligofructose sur la prise alimentaire et l'adiposité chez le rat.....	83
3.1.3.7. Prise alimentaire.....	85

3.1.3.8. Poids et composition corporelle.....	86
3.1.3.8.1. Poids corporel	86
3.1.3.8.2. Composition corporelle.....	86
3.1.3.9. Analyses biochimiques	87
3.1.3.9.1. Dosage des triglycérides	87
3.1.3.9.2. Dosage du glucose	88
3.1.3.10. Etude de l'expression hypothalamique des neuropeptides satiétogènes par PCR en temps réels	88
3.1.3.10.1. Extraction d'ARN	88
3.1.3.10.2. Quantification des ARN totaux	89
3.1.3.10.3. Contrôle qualité des ARN : Electrophorèse sur gel d'agarose	90
3.1.3.10.4. Transcription réverse des ARN	90
3.1.3.10.5. PCR quantitative en temps réel	91
3.1.3.11. Analyses statistiques.....	93
4. RESULTATS.....	94
4.1. Etude de l'effet de l'ingestion d'un petit repas de fibres sur la prise alimentaire et le tissu adipeux chez la souris	94
4.1.1. Influence d'un petit repas de fibres sur la prise alimentaire.....	94
4.1.2. Influence des fibres alimentaires sur la structure du repas	96
4.1.3. Influence des fibres alimentaires sur le poids corporel	97
4.1.4. Influence des fibres alimentaires sur le tissu adipeux	98
4.1.5. Expression de neuropeptides et de leurs récepteurs dans l'hypothalamus	98
4.2. Etude à court terme de l'effet de 5% des fibres chez le rat.....	99
4.2.1. Prise alimentaire	99
4.2.2. Gain du poids	100
4.3. Etude à court terme de l'effet de 10% des fibres chez le rat.....	101
4.3.1. Effet de 10% de fibre sur la prise alimentaire pendant une semaine	101
4.3.2. Effet de 10% de fibres sur le gain de poids pendant une semaine.....	102
4.4. Etude à court terme de la combinaison des fibres chez le rat	103
4.4.1. Effet de 10% de fibres sur la prise alimentaire pendant 2 semaines.....	103
4.4.2. Effet de 10% de fibre sur le gain de poids pendant 2 semaines.....	103

4.4.3.	Effet des fibres ou de la combinaison de fibres sur la masse grasse	104
4.4.4.	Analyses biochimiques	106
4.4.4.1.	Triglycérides plasmatiques.....	106
4.4.4.2.	Glycémie	107
4.4.5.	Etude de l'effet d'ingestion à long terme d'un régime hyperprotéique normolipidique enrichis en oligofructose chez le rat	107
4.4.6.	Effet d'oligofructose sur la prise alimentaire	107
4.4.7.	Effet d'oligofructose sur le gain du poids corporel et le poids des organes	108
4.4.8.	Effet des fibres sur le tissu adipeux et l'adiposité	109
4.4.9.	Analyses biochimiques	111
4.4.10.	Etude de l'expression hypothalamique des neuropeptides et leurs récepteurs	111
4.5.	Etude de l'effet satiétogène d'oligofructose lors d'un régime hyperprotéique hyperlipidique pendant 5 semaines.	112
4.5.1.	Effet des différents régimes sur la prise alimentaire.....	112
4.5.2.	Influence d'oligofructose sur le gain de poids corporel et le poids des organes	113
4.5.3.	Efficacité des fibres	114
4.5.4.	Effet de l'oligofructose sur les différentes parties du tissu adipeux et l'adiposité ...	115
4.5.5.	Analyses biochimiques	116
4.5.6.	Etude de l'expression hypothalamique des neuropeptides et leurs récepteurs	117
5.	DISCUSSION	119
5.1.	Effet de l'ingestion des fibres sur la prise alimentaire chez les rongeurs	119
5.1.1.	Effet de l'ingestion d'un petit repas riches en fibres sur le comportement et la prise alimentaire chez la souris nourrie avec un régime normoprotéique normolipidique	119
5.1.2.	Effet anorexigène d'ingestion à courte terme des régimes riches en fibres chez le rat.....	122
5.1.3.	Comparaison entre les effets des protéines et d'oligofructose sur la prise alimentaire.....	122
5.2.	Effet des fibres sur le poids corporel et le tissu adipeux.....	123
5.3.	Effet des fibres sur les paramètres biologiques.....	125
5.4.	Comparaison entre les effets des protéines et de l'oligofructose sur l'expression des neuropeptides dans l'hypothalamus	127

6. CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	129
RÉFÉRENCES.....	131
ANNEXES	170

Liste des tableaux

Tableau 1: Classification des polysaccharides alimentaires selon leur solubilité (Chawla et Patil, 2010).	56
Tableau 2: Valeurs de références de l'apport alimentaire en fibres totale dans les stages de vie (Slavin, 2005).	57
Tableau 3: Evolution de la viscosité en centipoise (cP.rpm) de quelques solutions en fonction de la concentration en fibres (Dikeman <i>et al.</i> , 2006).	62
Tableau 4: Evolution de la viscosité (cP.rpm) de quelques solutions de fibres alimentaires dans des conditions gastriques simulées (Dikeman <i>et al.</i> , 2006).	64
Tableau 5: Evolution de la viscosité (cP.rpm) de quelques solutions de fibres alimentaires dans des conditions intestinales simulées (Dikeman <i>et al.</i> , 2006).	64
Tableau 6: Composition des régimes normolipidiques enrichis en FOS et protéines.	79
Tableau 7: Composition des petits repas.	80
Tableau 8: Composition des régimes à base de 5% de fibres.	81
Tableau 9: Composition des régimes à base de 10% de fibres.	82
Tableau 10: Composition des régimes à base de 10% de gomme de guar et d'oligofructose. ...	83
Tableau 11: Composition des régimes hyperlipidiques enrichis en FOS et protéines.	85
Tableau 12: Les amorces utilisées pour la PCR chez le rat.	88
Tableau 13: Les amorces utilisées pour la PCR chez la souris.	93
Tableau 14: Effet des fibres sur la structure du repas.	97
Tableau 15: Effet des fibres sur l'expression hypothalamique des neuropeptides après ingestion des précharges riches en fibres (valeurs arbitraires).	99
Tableau 16 : Effet de l'ingestion des régimes normolipidiques enrichis en FOS, en protéine (HP) ou en FOSHP sur le poids corporel, le gain du poids et le poids des organes.	109
Tableau 17: Effet du FOS sur les différentes parties du tissu adipeux après 5 semaines d'ingestion des régimes normolipidiques.	110
Tableau 18: Dosages biochimiques après l'ingestion des régimes normolipidiques enrichis en FOS, en protéine(HP) ou en FOSHP.	111
Tableau 19: Expression hypothalamique de l'ARNm des neuropeptides (RPL13A) après l'ingestion des régimes normolipidiques enrichis en FOS, en protéine (HP) ou en FOSHP.	112
Tableau 20 : Poids corporel, gain de poids et poids des organes après l'ingestion des régimes hyperlipidiques enrichis en FOS, en protéine (HP) ou en FOSHP.	114

Tableau 21: Poids des différentes parties de tissus adipeux après l'ingestion des régimes hyperlipidiques enrichis en FOS, en protéine (HP) ou en FOSHP.	116
Tableau 22: Analyses biochimiques après l'ingestion des régimes hyperlipidiques enrichis en FOS, en protéine (HP) ou en FOSHP.	117
Tableau 23: Expression hypothalamique de l'ARNm des neuropeptides (RPL13A) après l'ingestion des régimes hyperlipidiques enrichis en FOS, en protéine(HP) ou en FOSHP.	118

Liste des figures

Figure 1 : Les facteurs influençant le comportement alimentaire.....	24
Figure 2 : Cascade de satiété.....	26
Figure 3 : Les comportements associés à la récompense suite à la consommation d'aliments. ..	28
Figure 4 : Schéma simplifié des régions hypothalamiques impliquées dans la prise alimentaire.	31
Figure 5 : Schéma montrant l'interrelation entre les différents neuropeptides régulant l'appétit et leurs principaux sites d'origine et d'action.....	34
Figure 6 : Des signaux afférents gastro-intestinaux contrôlant la prise alimentaire.	39
Figure 7 : La régulation de la sécrétion et l'action de la ghréline sur l'axe cerveau-intestin.....	45
Figure 8 : Modèle hypothétique des voies de système nerveux centrale pour l'intégration des signaux de l'adiposité et signaux de satiété.....	46
Figure 9 : Mécanismes responsables de la satiété induite par l'ingestion de protéines.	51
Figure 10 : Acides gras et contrôle de la prise alimentaire.	53
Figure 11 : Mécanismes d'action possible des fibres dans la diminution de la prise alimentaire.	61
Figure 12 : Structure de la gomme de guar.	66
Figure 13 : Caractéristiques structurales d'alginate.....	68
Figure 14 : Structure du β -glucan.	69
Figure 15 : Structure de molécule de pectine.	70
Figure 16 : Prise alimentaire cumulée après une semaine de traitement avec les fibres.	88
Figure 17 : Prise alimentaire cumulée pendant deux semaines de traitement avec les fibres.....	95
Figure 18 : Prise alimentaire cumulée pendant 3 semaines de traitement en fibres.	95
Figure 19 : Effets des fibres sur l'adiposité après 3 semaines de précharge.....	98
Figure 20 : Prise alimentaire cumulée pendant une semaine chez les rats nourris avec 5% de fibres.....	100
Figure 21 : Gain de poids après une semaine chez les rats nourris avec 5% de fibres.....	101
Figure 22 : Prise alimentaire cumulée pendant une semaine chez les rats nourris avec 10% de fibres.....	102
Figure 23 : Gain de poids après une semaine chez les rats nourris avec 10% de fibres.	102
Figure 24 : Prise alimentaire cumulée pendant deux semaines chez les rats nourris avec 10% de fibres.....	103
Figure 25 : Gain de poids après deux semaines de régimes chez les rats nourris avec 10% de fibres.....	104

Figure 26 : Effet des fibres sur l'adiposité après deux semaines chez les rats nourris avec 10% de fibres.....	105
Figure 27: Poids des différents tissus adipeux après deux semaines chez les rats nourris avec 10% de fibres.	106
Figure 28: Concentration des triglycérides plasmatiques après deux semaines chez les rats nourris avec 10% de fibres.....	106
Figure 29: Concentration du glucose plasmatique après deux semaines d'ingestion des régimes contenant 10% de fibres.....	107
Figure 30: Prise alimentaire cumulée après l'ingestion des régimes normolipidiques enrichis en FOS, en protéine (HP) ou en FOSHP.....	108
Figure 31: Adiposité après l'ingestion des régimes normolipidiques enrichis en FOS, en protéine (HP) ou en FOSHP.....	110
Figure 32 : Prise alimentaire cumulée après l'ingestion des régimes hyperlipidiques enrichis en FOS, en protéine (HP) ou en FOSHP.....	113
Figure 33: Efficacité des fibres après l'ingestion des régimes hyperlipidiques enrichis en FOS, en protéine (HP) ou en FOSHP.....	114
Figure 34: Effet des fibres sur l'adiposité après l'ingestion des régimes hyperlipidiques enrichis en FOS, en protéine (HP) ou en FOSHP.....	115

Liste des publications

Articles

- 1- **Zouheyr Hadri**, Catherine Chaumontet, Gilles Fromentin, Patrick C. Even, Nicolas Darcel, Abdelkader Dilmi Bouras, Daniel Tomé & Rojo Rasoamanana (2015). Long term ingestion of a preload containing fructo-oligosaccharide or guar gum decreases fat mass but not food intake in mice. *Physiology & Behavior*, 147: 198–204.
- 2- **Zouheyr Hadri**, Rojo Rasoamanana , Gilles Fromentin, Patrick Even, Nicolas Darcel, Abdelkader Dilmi Bouras , Daniel Tomé & Catherine Chaumontet. No synergetic effect of long-term ingestion of a diet rich in protein and fructo-oligosaccharide on energy intake, body weight or adiposity, regardless of the lipids content of the diet (in preparation).

Communications orales

- 1- **Zouheyr Hadri**, Gilles Fromentin, Abdelkader Dilmi Bouras, Rojo Rasoamanana, Nicolas Darcel, Daniel Tomé & Catherine Chaumontet, (2015). L'ingestion à long terme d'un régime hyperprotéique/hyperlipidique enrichis en oligofructose diminue la prise alimentaire et l'accumulation du gras chez le rat. 26ème Forum international des sciences biologiques et de biotechnologie, Monastir-Tunisie. 23-26 mars 2015.

Liste des abréviations

α -MSH : α -melanocyte stimulating hormone.

β -MSH : β - melanocyte stimulating hormone.

AGCC: Acides gras de courtes chaînes.

AgRP : Agouti-related protein.

AL : Alginate.

ARC : Noyau arqué.

BET : bromure d'éthidium

CeA : noyau central de l'amygdale.

CART : cocain and amphetamine related transcript.

CCK : Cholécystokinine.

CRH: corticotropin releasing hormone.

DMH : Noyaux dorso-médian.

FOS : Oligofructose ou bien fructooligosaccharides

GG : gomme de guar.

GLP-1 : glucagon-like peptide-1

LH : noyau latéral.

LHA : aire hypothalamique latérale.

MC4-R: Melanocortin 4 receptor.

NPY: neuropeptide Y.

NP : Régime normoprotéique normolipidique.

NPFOS : Régime normoprotéique normolipidique avec 10% d'oligofructose.

HP : Régime hyperprotéique normolipidique.

HPFOS : Régime hyperprotéique normolipidique avec 10% d'oligofructose.

NP-Lip: Régime normoprotéique hyperlipidique.

NP-Lip-FOS: Régime normoprotéique hyperlipidique avec 10% d'oligofructose.

HP-Lip: Régime hyperprotéique hyperlipidique.

HP-Lip-FOS : Régime hyperprotéique hyperlipidique avec 10% d'oligofructose.

NTS: noyau de tractus solitaire.

POMC: Pro-opiomélanocortine.

PVN : noyau para-ventriculaire.

TG : triglycerides.

TRH : thyrotropine-releasing hormone.

VMH : noyaux ventro-médian.

1. INTRODUCTION

Le nombre de personnes en surpoids et obèses continue d'augmenter et de nouvelles estimations prédisent que plus de 50% de la population des États-Unis seront obèses d'ici 2030. En France, la proportion des individus touchés par l'obésité est de 16,1% chez les hommes et de 17,6% pour les femmes (Boyer, 2008). L'Algérie est également concernée par cette pandémie. Selon l'OMS, (2014), 9,6% des hommes et 22,4% des femmes sont considérés comme obèses en 2008. L'obésité et la surcharge pondérale sont en fait des phénomènes sociaux liés au mode de vie (plaisir, confort, succès, restaurations rapides...etc) (OMS, 2007). De plus, une alimentation riche en lipides (39% en énergie en moyenne) et en glucides (43% des glucides totaux en moyenne) (ANSES, 2008 ; ANSES, 2009) confère aux aliments une forte palatabilité qui favorise une sur-consommation et/ou une hyperphagie alimentaire (Avena *et al.*, 2009 ; Morganstern *et al.*, 2011 ; Rolls, 2011).

La prévalence des troubles liés à l'obésité a également augmenté : environ 80% des adultes obèses ont au moins une comorbidité et 40% ont plus de deux comorbidités telles que le diabète sucré, l'hyperlipidémie, l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires, les maladies de la vésicule biliaire et certaines formes de cancer. Dans le monde, environ 300 000 décès par an peuvent être attribués à l'obésité. Il a été démontré qu'un gain de poids de 1 kg augmente le risque cardiovasculaire de 3,1% et le risque de diabète de 4,5 à 9%, alors qu'une perte de poids de 11% réduit la mortalité des maladies cardiovasculaires et du diabète de 25%. Par conséquent, développer des traitements efficaces pour lutter contre l'obésité est devenu une urgence (Valassi *et al.*, 2008).

Pour lutter contre ce problème, de nombreuses recherches ont tenté de stimuler la sensation de satiété pour réduire la prise alimentaire. De même, des méthodes basées sur l'utilisation des régimes amaigrissants, des régimes à très basse valeur énergétique, des médicaments anorexigènes, ont été proposées. Toutefois, les conséquences, à long terme, de ces méthodes sont controversées (Abenhaïm *et al.*, 1996 ; ANSES, 2010).

Dans ce contexte, il apparaît indispensable de rappeler que la prise alimentaire est caractérisée par 3 phases essentielles : l'initiation (la faim), la durée (le rassasiement qui induit un arrêt du repas) et l'intervalle entre les repas (satiété). La satiété ou bien la sensation de non faim est influencée par des facteurs contextuels mais aussi par des facteurs physiologiques et métaboliques périphériques qui produisent des signaux périphériques activant le système nerveux central avant le repas et au cours de la satiété. Elle a souvent été distinguée du

rassasiement, qui désigne l'ensemble des mécanismes qui mettent fin à l'ingestion d'un aliment ou d'un repas.

Les macronutriments produisent des effets différents sur la satiété. Parmi les trois macronutriments, les protéines induisent la satiété la plus intense et la plus durable. L'effet satiétogène des protéines peut être variable et dépend du type et de la quantité des protéines ainsi que du protocole d'étude utilisé. Des études récentes ont montré que certaines fibres, nutriments non digestibles dans l'intestin grêle, possèdent un effet sur la baisse de la prise alimentaire et permettent d'atténuer les sensations de faim et/ou d'augmenter les sensations de satiété. Les propriétés spécifiques des fibres (telles que la viscosité ou la capacité de fermentation) et la dose jouent un rôle crucial pour stimuler la satiété (Clark et Slavin, 2013). Néanmoins, les mécanismes comportementaux, périphériques et centraux à l'origine de ces effets sont mal connus. Leur capacité à maintenir cet effet anorexigène en présence d'autres nutriments comme les lipides et les protéines est également très peu étudiée. L'élucidation de ces mécanismes permettra d'optimiser l'utilisation des fibres à des fins de maîtrise du comportement alimentaire et au-delà de la composition corporelle.

L'objet de ma thèse fait suite aux études faites par un collègue (Rasoamanana en 2012) qui a étudié les effets à court terme sur la prise alimentaire et la prise de poids de charges contenant des fibres telles que la gomme de guar, l'alginate et l'oligofructose, et administrées par gavage gastrique chez la souris. Jusqu'à présent, très peu d'études ont étudié l'effet de l'ingestion à long terme de ces fibres alimentaire sur la prise alimentaire et la composition corporelle. Quelques études faites chez le rat (Cani *et al.*, 2004 ; Cani *et al.*, 2005) ont montré que l'ingestion de régimes standards ou bien hyperlipidiques enrichis en oligofructose pendant 15 jours induisent une dépression de la prise alimentaire et une diminution du poids corporel. **L'objectif de mon travail de thèse était d'évaluer l'effet de l'ingestion répétée de certaines fibres combinées ou non à des protéines sur la prise alimentaire, la prise de poids, l'accumulation du tissu adipeux et sur certains paramètres biologiques sanguins. Le second objectif consiste à comprendre et éclairer les mécanismes cérébraux mis en jeu.**

La baisse de la prise alimentaire peut être réalisée par l'intermédiaire de deux interventions de nature nutritionnelle que nous avons mis en œuvre: consommer régulièrement un en-cas (ou petit repas ou charge) contenant un nutriment ou un composé alimentaire spécifique qui possède un fort pouvoir anorexigène ou modifier le régime alimentaire pour augmenter la consommation de fibre tout au long de la période alimentaire.

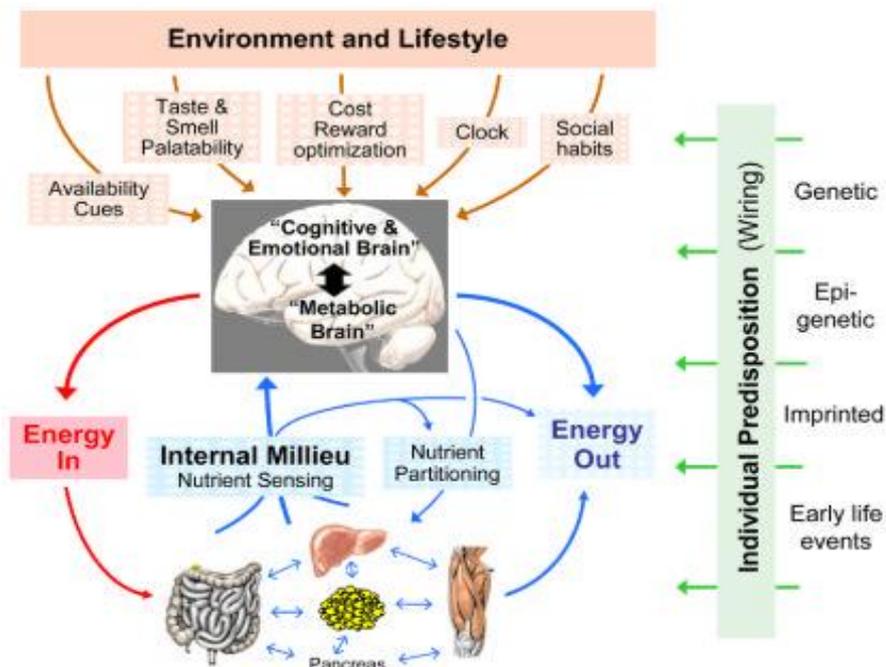
Pour cela, Nous avons réalisé une première étude de 3 semaines chez la souris afin de montrer l'effet quotidien d'ingestion d'en-cas contenant de l'oligofructose, de la gomme de guar ou de l'alginate sur la dépression de la prise alimentaire au cours de la journée et la modulation du poids corporel chez la souris. Les animaux ont ingéré une pré-charge contenant des fibres pendant 3 semaines chaque matin. L'évolution de la prise alimentaire, du poids corporel et la composition corporelle ont été mesurées. L'impact d'ingestion chronique de ces fibres (pendant 3 semaines) sur le rythme de prise alimentaire a également été étudié. La consommation des régimes hyperprotéiques (protéines de lait totales)/normolipidiques induit également une dépression de la prise énergétique et une diminution du poids corporel (Bensaid *et al.*, 2003). Cette diminution de la prise alimentaire est modulée par le type de protéines utilisées et le rapport glucides / lipides du régime (Pichon *et al.*, 2008). Il est donc intéressant de déterminer dans un contexte de régimes normolipidiques ou bien hyperlipidiques si la combinaison entre les protéines et fibres présentait un effet synergique sur la diminution de la prise alimentaire et l'accumulation de la masse grasse. Afin de choisir le type et pourcentage de fibres à utiliser, j'ai tout d'abord étudié pendant une semaine l'effet satiétogène de l'incorporation dans un régime normolipidique de doses de 5 et 10% de fibres (gomme de guar ou alginate ou oligofructose) chez le rat Wistar et suivi l'évolution de la prise alimentaire, du poids et de la composition corporelle. Le résultat de cette étude, nous a permis de choisir l'oligofructose à une dose de 10%. Puis, nous avons mené deux études pendant 5 semaines. Dans une première expérience, les régimes étaient constitués avec un taux de lipides de 10% enrichi ou non avec des protéines (régimes normolipidiques). Dans la deuxième expérience, les régimes (normo ou hyperprotéique) étaient constitués avec un taux de lipides de 35% (26% saindoux et 9% huile de soja) enrichis ou non avec 10% d'oligofructose (régimes hyperlipidiques). Nous avons suivi l'évolution de la prise énergétique et l'accumulation de la masse grasse et étudié les paramètres biochimiques ainsi que les expressions hypothalamiques des ARNm des neuropeptides impliqués dans la satiété.

2. PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

2.1. La prise alimentaire

Le comportement alimentaire désigne l'ensemble des conduites d'un individu vis-à-vis de la consommation d'aliments (Daddoun et Romon, 2004). Le contrôle de la prise alimentaire est sous l'influence de nombreux facteurs de différente nature allant de l'état physiologique des individus aux facteurs psychologiques et environnementaux (**Figure 1**).

Le cerveau contrôle le milieu interne à travers un certain nombre de mécanismes hormonaux et neuronaux de détection des nutriments. Il est aussi sous l'influence constante de l'environnement et du mode de vie. Les deux flux d'information sont intégrés pour produire un comportement adaptatif (consommation de nourriture) et des réponses autonomes/endocriniennes déterminant la répartition des nutriments, la dépense énergétique et bilan énergétique global. Toutes les étapes périphériques et centrales de signalisation sont modulées soit par la prédisposition individuelle, soit par génétique, épigénétique, ou non génétiques (Berthoud, 2011).



Berthoud, 2011.

Figure 1 : Les facteurs influençant le comportement alimentaire.

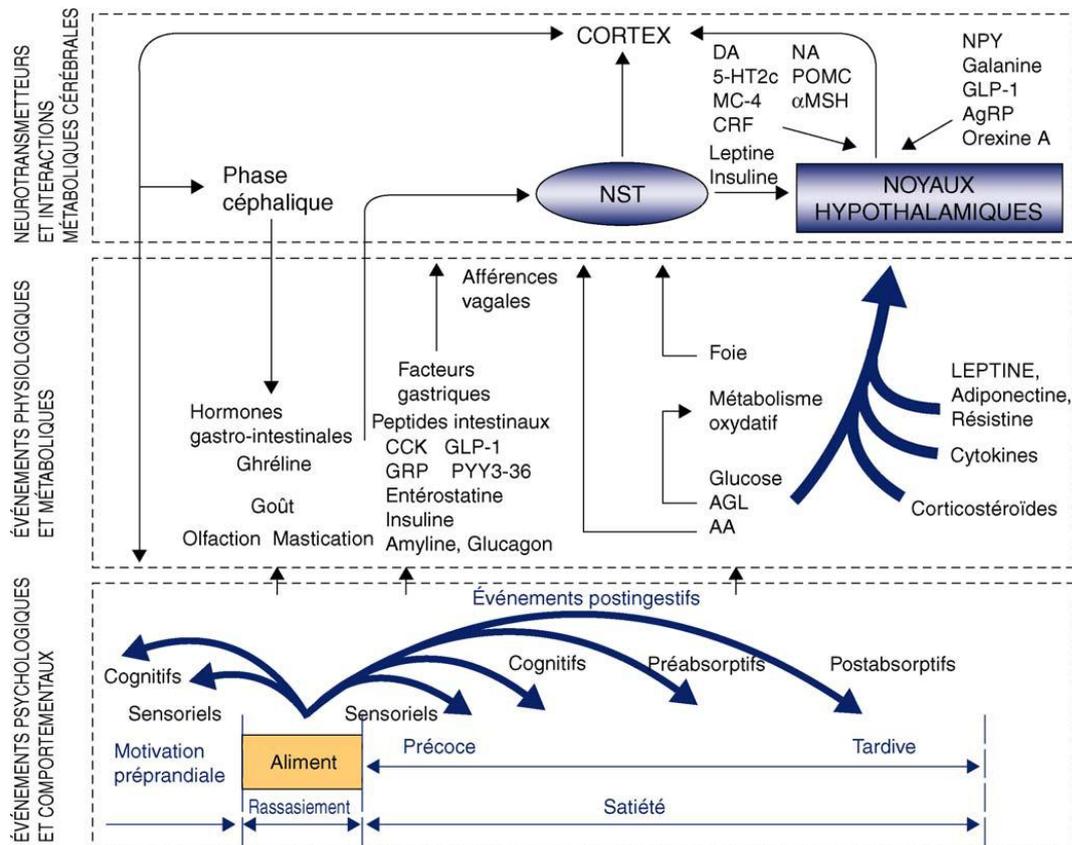
Physiologiquement, le comportement alimentaire résulte de l'intégration de signaux multiples (nerveux, hormonaux, métaboliques) convergeant vers des zones spécifiques du système nerveux central pour y être intégrée. Ces informations d'origine nutritionnelle conditionnent à la fois le choix des aliments à consommer (préférence ou aversion) et les déterminants de la prise alimentaire : initiation (faim), durée (rassasiement) et intervalle entre les repas (satiété). Les régulations homéostatiques mises en jeu sont donc essentielles pour adapter les apports caloriques aux besoins énergétiques de l'organisme (Gaillard *et al.*, 2008).

Les définitions des déterminants de la prise alimentaire, largement admises sont les suivantes :

La faim apparaît lorsque les apports en énergie sont insuffisants pour couvrir les besoins de l'organisme. Elle peut être ponctuelle, comme la faim ressentie entre deux repas ; elle peut être prolongée lors d'un jeûne total, ou lorsque les apports sont chroniquement insuffisants. Dans l'alternance quotidienne des repas et des périodes de satiété, la faim est ressentie comme un ensemble de sensations physiques plus ou moins intenses dans lesquelles l'aire gastrique joue un rôle important. La faim qui accompagne un état prolongé de déficit énergétique est plutôt décrite comme une sensation diffuse de faiblesse physique et mentale (Bellisle, 2005).

Le rassasiement désigne les processus qui agissent pour réduire ou mettre fin au sein de manger un repas et l'état associé à ce sentiment (Maljaars *et al.*, 2007). Il est généralement évalué par le volume ou le poids des aliments consommés et de son énergie et de la composition en macronutriments (Van Itallie et Vanderweele, 1981).

La satiété se réfère à la réduction de la faim et la cessation de l'alimentation (**Figure 2**), qui en général marque la fin d'un repas, et représente l'interaction des événements psychologiques, physiologiques et métaboliques (Rolls, 1995).



Halford *et al.*, 2003.

Figure 2 : Cascade de satiété.

2.2. Contrôle central du comportement alimentaire

Deux voies distinctes qui sont inter- communicantes¹ constituent le système de contrôle central de la prise alimentaire. En l'occurrence ce sont : (i) le contrôle non- homéostatique, et (ii) le contrôle homéostatique.

2.2.1. Contrôle non- homéostatique de la prise alimentaire

Le contrôle non-homéostatique de la prise alimentaire s'apparente à l'impact du plaisir ressenti ou attribué à un repas/ aliment sur la prise alimentaire. Les qualités organoleptiques d'un aliment (l'aspect extérieur, la texture, le goût, l'arôme...) et sa palatabilité sont à la base du

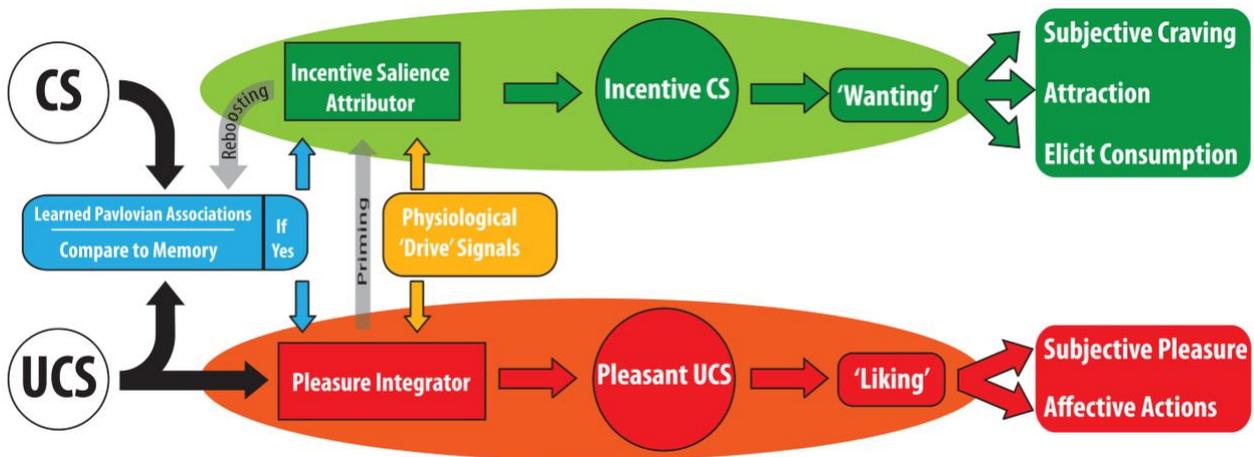
¹ Des projections réciproques ont été identifiées entre les structures centrales impliquées dans le contrôle homéostatique de la prise alimentaire et celles non-homéostatiques.

déclenchement de ce mécanisme. La quantité d'énergie apportée semble par contre avoir une influence mineure dans ce phénomène, même si dans une certaine mesure elle pourrait intervenir.

La palatabilité désigne la composante affective alimentaire chez l'homme comme chez l'animal. La palatabilité dépend pour une large part des propriétés intrinsèques des aliments notamment de leurs propriétés organoleptiques (qui déterminent les composantes discriminatives qualitatives et quantitatives des sensations olfactives et gustatives alimentaires). Cependant, la palatabilité ne doit pas être confondue avec les propriétés organoleptiques. En effet, la palatabilité d'un même aliment (donc sa perception affective) peut être très variable d'un moment à l'autre selon l'état énergétique interne du sujet, son histoire alimentaire (qui détermine des conditionnements), et aussi en fonction de facteurs environnementaux comme la température ambiante la présence ou l'absence d'autres sources alimentaires et encore du contexte dans lequel se déroule cet acte alimentaire. Il ne faut donc pas confondre la palatabilité d'un aliment avec le fait que l'individu ait envie ou non de le manger (appétit) (Berridge, 1996).

La récompense associée à la consommation d'un aliment est caractérisée par deux comportements (**Figure 3**):

- (i) la préférence/ hédonisme ou « *liking* » qui se résume au choix d'aimer ou pas un aliment,
- (ii) le vouloir ou « *wanting* » qui s'exprime par le besoin de consommer un aliment/ repas spécifique.



Berridge *et al.*, 2010.

Figure 3 : Les comportements associés à la récompense suite à la consommation d'aliments.

Modèle de motivation incitatif qui sépare la récompense « je veux » (incitation, saillance) du plaisir hédonique « j'aime » (impact hédonique du plaisir sensoriel). La faim agit comme un signal physiologique « d'entraînement » pour augmenter l'incitation du « je veux » et du « j'aime » déclenchée par des aliments savoureux, alors que la satiété amortit l'impact multiplicatif des signaux et des aliments. Dans le cas de l'obésité, les individus ayant une réactivité endogène plus grande dans les circuits mésolimbiques auraient plus d'incitation pour les aliments, et peut-être plus d'impact hédonique, conduisant à une plus grande « volonté » et ou un plus grand « désir » de manger, ce qui favoriserait l'obésité.

Ces deux phénomènes sont générés au niveau central par des signaux qui sont pris en charges par des structures méso-limbiques. Ce sont principalement l'aire tégmentale ventrale, le noyau d'accumbens, et le neo-cortex (Berridge *et al.*, 2010). Elles peuvent participer à l'aboutissement d'un dernier comportement assimilé au réflexe Pavlovien (réflexe conditionné) qui est l'hédonisme conditionné ou « *learning* ». Celui-ci définit les valeurs hédoniques d'un aliment suite à des expériences de consommation antérieure de cet aliment.

Plusieurs phénotypes neuronaux exprimés dans ces régions de la récompense participent à la genèse de ces phénomènes :

- (i) les neurones dopaminergiques qui sont les plus étudiés et caractérisés partent principalement de l'aire tégmentale ventrale et se projettent dans le noyau d'accumbens (Wise, 2006). L'activation des neurones dopaminergiques dans l'aire tégmentale ventrale conduirait à la libération de la dopamine dans le noyau d'accumbens après consommation d'aliments fortement palatables (Norgren *et al.*, 2006). D'autres projections notamment

celles qui aboutissent dans l'aire dorsale du striatum semblent contribuer au plaisir puisque la consommation d'aliments palatables a stimulé la libération dopaminergique dans cette structure (Small *et al.*, 2003).

- (ii) les neurones endocannabinoïdes dont le récepteur CB1 contribue également au mécanisme de la récompense. Ce circuit est caractérisé par une signalisation entre les structures de contrôle homéostatiques (hypothalamus, NTS) et le noyau accumbens (Volkow *et al.*, 2011). Les neurones endocannabinoïdes semblent être fortement recrutés en période de faim et pourraient contribuer à augmenter le plaisir perçu lors de la consommation (Kirkham, 2008; Kirkham, 2005). Cet aspect est en faveur de l'hypothèse alliesthésique² des signaux endocannabinoïdes. Ces neurones peuvent également favoriser le déclenchement, ou alternativement renforcer la récompense dopaminergique-dépendant (Berridge *et al.*, 2010).
- (iii) les neurones opioïdes qui interviennent également dans le mécanisme de la récompense associé à la prise alimentaire. Ces signaux sont fortement intégrés au niveau du noyau d'accumbens. Une micro-injection d'un analogue d'opioïde (DAMGO ou D-Ala, N-MePhe, Gly-ol enkephalin) dans la partie corticale du noyau d'accumbens a stimulé spécifiquement les récepteurs μ - opioïdes. Cela a exacerbé l'hédonisme vis-à-vis d'un stimulus fortement palatable (Pecina, 2008; Pecina et Berridge, 2005).

Les neurones dopaminergiques semblent contribuer à la genèse de l'addiction ou « *wanting* » alors que les neurones opioïdes et endocannabinoïdes agiraient principalement, et non-exclusivement, à la mise en place de la préférence ou « *liking* » (Volkow *et al.*, 2011). Le circuit central impliqué dans la mise en place de la récompense suite à la consommation d'aliments palatables présente de fortes similitudes à celui impliqué dans l'addiction vis-à-vis de l'alcool et des stupéfiants.

Les peptides ou hormones périphériques tels que la ghréline, l'insuline, la leptine, le PYY semblent avoir des influences sur ces mécanismes non- homéostatiques (Lattemann, 2008).

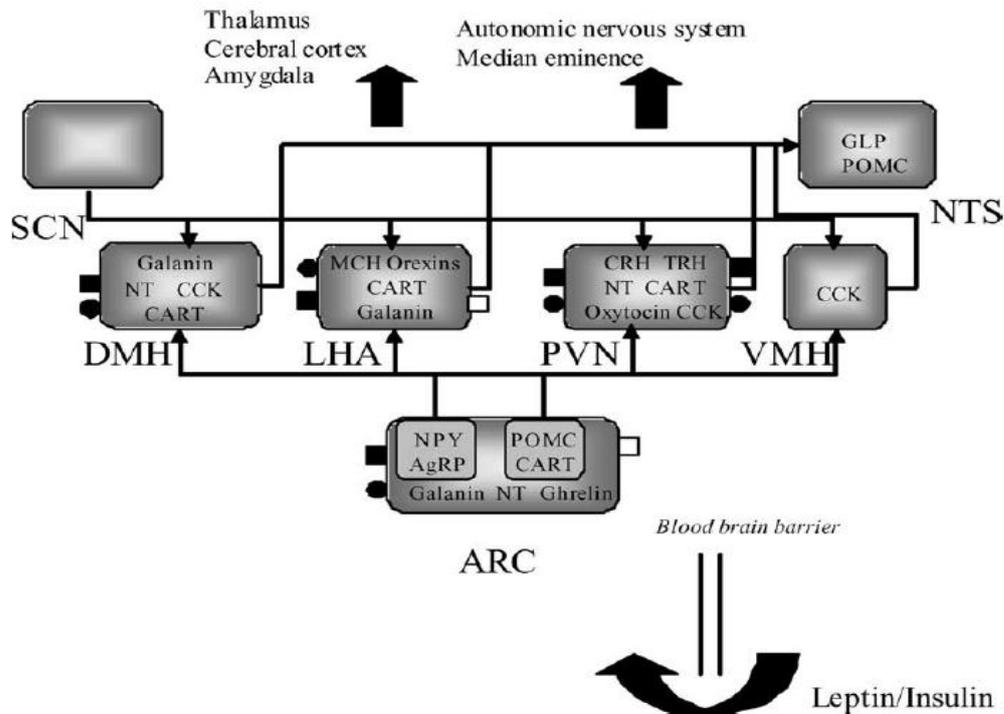
² L'alliesthésie est l'attribution subjective d'une meilleure appréciation pour un facteur qui « ne tue pas ».

2.2.2. Contrôle homéostatique de la prise alimentaire

2.2.2.1. L'hypothalamus

L'hypothalamus est constitué de plusieurs noyaux qui participent tous au contrôle de la prise alimentaire : le noyau arqué (ARC), les noyaux para- ventriculaires (PVN), les noyaux latéraux (LH), les noyaux dorso- médians (DMH) et les noyaux ventro- médians (VMH) (**Figure 4**).

L'implication de l'hypothalamus dans la régulation de la prise alimentaire a clairement été démontrée dans les années 1950 par des expériences de lésions électrolytiques ou de stimulations électriques (Anand et Brobeck, 1951). Ce sont ces travaux qui ont été à l'origine de la conception dualiste de la régulation de la prise alimentaire qui résulterait des interactions entre deux centres antagonistes : un « centre de la faim », localisé dans l'aire latérale hypothalamique (ALH) et un « centre de la satiété », situé dans le noyau ventromédian de l'hypothalamus (VMH) (Jean et Lebrun, 2004). L'ensemble du réseau neuronal, particulièrement complexe, défini par les interconnexions entre les différents noyaux que sont l'ARC, le PVN, le VMN, et le LH, est appelé « système à la mélanocortine ». Ce système rassemble les acteurs centraux de la principale voie anorexigène et la plupart des manipulations pharmacologiques ou génétiques qui résultent dans l'élimination d'une ou de plusieurs voies de signalisation du système anorexigène « mélanocortine » (l'élimination de la leptine, du récepteur à la leptine, du MC4-R ou de la POMC) aboutissent, chez l'animal, au développement d'une obésité massive (Luquet et Cruciani-Guglielmacci, 2009).



Hillebrand *et al.*, 2002.

Figure 4: Schéma simplifié des régions hypothalamiques impliquées dans la prise alimentaire.

Les neurones de premier ordre dans le noyau arqué (ARC) sont activés par la leptine et l'insuline et projettent vers des neurones de second ordre dans le noyau paraventriculaire (PVN), noyau dorso-médian (DMH), aire hypothalamique latérale (LHA), et le noyau ventromédian (VMH) de l'hypothalamus. Le noyau supra-chiasmatique (SCN), ainsi que le noyau du tractus solitaire (NTS) sont reliés également à ces centres hypothalamiques. Les récepteurs de la leptine (■), des récepteurs d'insuline (●), et le récepteur de la mélanocortine 4 (□).

2.2.2.1.1. Le noyau Arqué (ARC)

Le noyau arqué (ARC) est une zone particulière de l'hypothalamus située entre le troisième 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 hématoencéphalique (Daddoun et Romon, 2004). L'ARC joue un rôle fondamental dans la signalisation et l'intégration des messages circulants de satiété et de faim qui ne peuvent franchir la barrière hématoencéphalique, comme la leptine, l'insuline, la ghréline ou le peptide YY (PYY3–36). L'ARC contient deux populations neuronales clés dans la régulation du comportement alimentaire : les neurones à neuropeptide Y (NPY) et l'Agouti-related protein (AgRP), deux puissants stimulants de la prise alimentaire, et les neurones à pro-opiomélanocortine (POMC) qui sécrètent l'*alpha-melanocyte-stimulating-hormone* (α -MSH) et le *cocain and amphetamine related transcript* (CART) qui sont des agents anorexigènes. Ces populations neuronales, NPY/AgRP et POMC/CART, sont considérées comme de « premier ordre » dans l'intégration des signaux périphériques de faim et

de satiété (Schwartz *et al.*, 2000). Elles interagissent entre elles de manière antagoniste et projettent vers les neurones de « second ordre » dans d'autres régions de l'hypothalamus, comprenant le noyau paraventriculaire (PVN), le noyau ventromédian (VMN) ou l'hypothalamus latéral (LH). L'intégration de ces signaux antagonistes par des neurones de « second ordre » se traduit par l'élaboration d'un comportement complexe ayant pour but le contrôle de la balance énergétique.

Les neurones POMC/CART réduisent l'apport alimentaire et augmentent la dépense énergétique en activant directement la famille des récepteurs à la mélanocortine (MC3-R et MC4-R, notamment), tandis que les neurones NPY/AgRP, qui synthétisent aussi l'acide γ -amino butyrique (GABA), ont une action opposée en exerçant un tonus inhibiteur directement sur les neurones POMC/CART et au niveau du PVN. De plus, les neurones POMC/CART expriment à leur surface l'isoforme Y1 du récepteur au NPY, dont l'activation inhibe l'activité du neurone POMC/CART (Broberger et Hokfelt, 2001). L' α -MSH et β -MSH réduisent la prise alimentaire et augmentent les dépenses d'énergie à la fois chez les animaux et chez l'homme. L' α -MSH et la β -MSH agissent sur les récepteurs de la mélanocortine (MC-R) de type 3 et 4, qui sont exprimés dans l'ARC, le PVN, le LH, le VMN, et l'hypothalamus dorsomédial (Jordan *et al.*, 2010).

2.2.2.1.2. Le noyau paraventriculaire (PVN)

Le noyau paraventriculaire (PVN) est adjacent à la partie supérieure du troisième ventricule dans l'hypothalamus antérieur. Le PVN contrôle la fonction neuroendocrine via l'axe pituitaire hypothalamique, ainsi que, la régulation du système nerveux autonome (Morrison et Berthoud, 2007). Le PVN est le site principal de libération de l'hormone corticotrophine (CRH) et la sécrétion de TRH (hormone thyroïdienne), en plus il est richement fourni avec des projections neuronales du noyau arqué. Ainsi le PVN joue un rôle dans l'intégration des signaux nutritionnels avec la thyroïde et l'axe hypothalamo-hypophysaire (Neary *et al.*, 2004). Les lésions de noyaux hypothalamiques ventromédian ou PVN produisent des syndromes de l'hyperphagie et l'obésité (Satoh *et al.*, 1997). Au sein du PVN se trouvent notamment les neurones à corticolibérine ou *corticotropin releasing hormone* (CRH) et ceux à *thyrotropine-releasing hormone* ou thyrolibérine (TRH). Ces neurones expriment les différents isoformes des récepteurs à la mélanocortine. L'intégration des signaux provenant des neurones « de premier ordre » se traduit en particulier par une diminution de la production de TRH lors des périodes de jeûne, un mécanisme indispensable à l'adaptation du métabolisme en période de carence énergétique (Luquet et Cruciani-Guglielmacci, 2009).

2.2.2.1.3. Le noyau ventromédian de l'hypothalamus (VMH)

Le noyau ventromédian de l'hypothalamus (VMH) agit principalement en tant que centre de la satiété. Il a été identifié comme une cible importante pour la leptine, qui agit sur l'hypothalamus pour inhiber l'alimentation, stimuler la dépense énergétique et provoquer une perte de poids. Le mécanisme d'action du VMH commence par la réception des projections immunoréactives émises par le noyau arqué et à son tour le VMH projette des neurones vers les noyaux hypothalamiques (noyau hypothalamique dorso-médian) et le tronc cérébral (NTS) ce qui permet le contrôle de la balance énergétique (Stanley *et al.*, 2005).

2.2.2.1.4. Le noyau hypothalamique dorso-médian

Le noyau hypothalamique dorso-médian (DMH) a des liens étroits avec d'autres noyaux hypothalamiques médiaux et l'hypothalamus latéral et sert la fonction de l'intégration et du traitement des informations à partir de ces noyaux (Arora et Anubhuti, 2006).

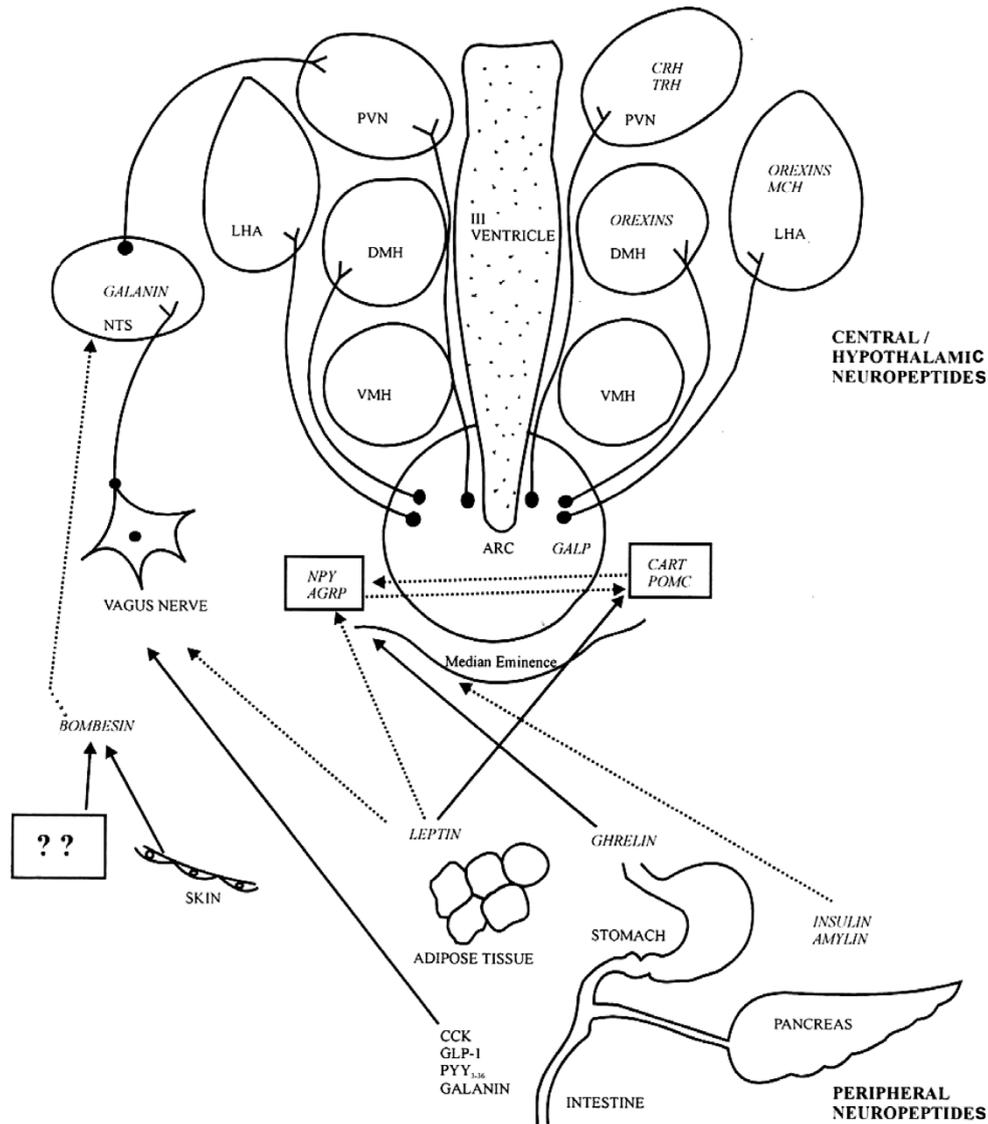
Chez les rats adultes sevrés des deux sexes, les lésions du DMN à la fois produisent une hypophagie, hypodipsie pondérale et réduisent la croissance linéaire en présence de la composition corporelle normale (Bellinger et Bernardis, 2002).

2.2.2.1.5. L'aire hypothalamique latérale (LHA)

L'aire hypothalamique latérale (LHA) est le «centre d'alimentation» classique. Il contient notamment des neurones sensibles au glucose qui sont stimulés par l'hypoglycémie et il est crucial dans la médiation de l'hyperphagie qui est normalement induite par l'hypoglycémie (Arora et Anubhuti, 2006). Les neurones LH sont classiquement associés avec le comportement alimentaire, et la stimulation électrique de LH produit une induction rapide et profonde de l'alimentation qui se termine immédiatement après la cessation de la stimulation (Morrison et Berthoud, 2007).

Les Neurones dans le LHA contiennent plusieurs peptides modulant la prise alimentaire tels que l'hypocrétine/orexine, l'hormone *melanin-concentrating*, la neurotensine, et l'histamine. Beaucoup de ces neurones reçoivent directement des signaux originaires des neurones d'ARC [NPY/AgRP et POMC] (Morrison et Berthoud, 2007).

Les emplacements approximatifs des différents noyaux hypothalamiques sont montrés dans la **Figure 5**.



Arora et Anubhuti, 2006.

Figure 5 : Schéma montrant l'interrelation entre les différents neuropeptides régulant l'appétit et leurs principaux sites d'origine et d'action.

La partie supérieure de la figure montre la position relative des noyaux hypothalamiques impliqués dans la régulation de l'appétit comme on le voit dans la partie coronaire de l'hypothalamus. La partie inférieure représente les organes périphériques et leurs neuropeptides sécrétés. Les lignes pleines indiquent un effet stimulant et ligne en pointillés indique un effet inhibiteur de neuropeptide périphérique sur les noyaux hypothalamiques / neuropeptides. Plusieurs études expérimentales ont montré que les lésions dans la partie médiane de l'hypothalamus sont associées à une hyperphagie, tandis que les lésions de la partie latérale de l'hypothalamus conduisent à la perte d'appétit. Abréviations: PVN - noyau paraventriculaire: LHA - latéral hypothalamo Surface: DMH - hypothalamus dorsomédial: VMH: hypothalamus ventromédian: ARC - Arcuate Nucleus: NTS - noyau du faisceau solitaire: - ?? Origine inconnue du neuropeptide bombesine.

2.2.2.2. Le noyau de tractus solitaire (NTS)

Le NTS est le premier relais central des informations nerveuses provenant du tractus digestif et il est ainsi qualifié de relais viscérosensitif (Luquet, 2008). Le noyau du tractus solitaire (NTS) reçoit des signaux nerveux afférents envoyés par les mécanorécepteurs. Ces signaux sont transmis par l'intermédiaire du nerf vague vers le complexe vagal dorsal dans la médulla se terminant dans les parties médiale et dorso-médiane du noyau du tractus solitaire. La projection du NTS vers le thalamus sensoriel viscéral communique avec le cortex sensoriel viscéral, qui assure la médiation gastro-intestinal de la perception consciente de plénitude et de satiété (Ahima et Antwi, 2008).

L'ARC et le NTS sont en étroite communication l'un avec l'autre grâce à un réseau neuronal très développé. Le NTS peut également réceptionner des informations hormonales (leptine, insuline) en provenance de la périphérie et relayées ou non par l'ARC. De plus, l'activation de neurones du NTS provoque la terminaison du repas (rassasiement). Le principal neurotransmetteur originaire de l'aire intestinale est la CCK et les neurones du NTS expriment l'isoforme A du récepteur à la CCK. Certains neurones du NTS expriment du GLP-1 et se projettent vers des régions hypothalamiques (Luquet et Cruciani-Guglielmacci, 2009).

2.3. Régulation à court terme de la prise alimentaire

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. 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 (Daddoun et Romon, 2004).

2.3.1. Signaux sensoriels

La prise alimentaire est modulée par des facteurs sensoriels comme l'aspect, le goût, l'odeur et la texture des aliments

Les aliments peuvent influencer le comportement alimentaire de l'individu bien avant leur passage dans le tractus gastro-intestinal. Leurs qualités organoleptiques ou leurs qualités

sensorielles (texture, flaveur/ arôme, goût,...) perçues par les récepteurs sensoriels au niveau de la cavité bucco- nasale peuvent en effet favoriser ou inhiber la prise alimentaire.

2.3.1.1. Influence du goût et de l'odeur sur le contrôle de la prise alimentaire

Le goût et l'odeur détectés par les récepteurs sensoriels de la cavité bucco- nasale peuvent influencer la prise alimentaire (Rolls et Rolls, 1997 ; Rolls, 2005). En effet, la sensibilité de l'individu vis-à-vis des odeurs des aliments varie en fonction de son état de rassasiement ou de satiété (Albrecht *et al.*, 2009). Cela suggère que dans un état de faim, l'individu est plus tenté de consommer en présence d'aliments odorants qu'en présence d'aliments non-odorants.

Les récepteurs sensoriels qui détectent le goût et l'odeur seraient pour la majeure partie reliés, directement ou via des relais neuronaux, aux structures centrales qui gouvernent la récompense en réponse à l'ingestion des aliments et aux structures de contrôle homéostatique de la prise alimentaire comme l'hypothalamus (Rolls, 1997 ; Rolls, 2011 ; Rolls et Rolls, 1997 ; Rolls *et al.*, 1986). L'existence de ces connexions confirme d'un point de vue physiologique l'influence de l'odeur et du goût sur la prise alimentaire.

2.3.1.2. Influence de l'arôme sur le contrôle de la prise alimentaire

La libération rétro- nasale des arômes génère des signaux qui conduisent à la fin de l'ingestion d'un aliment/ repas ou au rassasiement (Ruijschop *et al.*, 2009b). Certains arômes semblent avoir des effets anorexigènes plus marqués que d'autres. Il a été montré dans cette étude que le maltol (arôme modèle pour les glucides) et l'arôme « animalic » (mélange d'arômes issu de l'hydrolyse des protéines) auraient des effets inhibiteurs sur la prise alimentaire plus importants que les lactones (arôme des lipides).

La présence habituelle de certaines molécules d'arômes dans des aliments fortement anorexigènes peut générer des réflexes conditionnés. Ainsi, même lorsqu'ils sont présents dans d'autres aliments, ces molécules d'arôme peuvent continuer de stimuler le rassasiement. Ceci s'apparente au rassasiement conditionné (Ruijschop *et al.*, 2009a). La texture de l'aliment peut être déterminante dans la genèse de ce rassasiement arôme- dépendant puisqu'elle conditionne la libération des molécules d'arôme.

2.3.1.3. Influence de la texture sur le contrôle de la prise alimentaire

La texture des aliments intervient également dans la mise en place de signaux sensoriels favorisant la baisse de la prise alimentaire. La texture définit en effet l'effort nécessaire pour la mastication. Il a été soupçonné depuis très longtemps que la mastication interviendrait dans le contrôle de la prise alimentaire (Le Magnen, 1976). Ce mécanisme ferait intervenir les neurones exprimant l'histamine au niveau des noyaux ventromédians et paraventriculaires de l'hypothalamus (Sakata *et al.*, 2003). Le rôle des neurones histaminiques semblent être inhibiteurs vis-à-vis de la mastication. Effectivement, l'absence de la signalisation histaminique au niveau hypothalamique favoriserait la mastication, ce qui modifie la durée et la taille du repas (Fujise *et al.*, 1998). L'effet de la mastication et de la texture sur la prise alimentaire est confirmé par une étude montrant qu'une solution gélifiée avec de la gomme nécessitant un effort de mastication a réduit la prise alimentaire comparativement à une solution témoin de composition équivalente mais non gélifiée (Hetherington et Regan, 2011).

2.3.2. Signaux digestifs

2.3.2.1. La distension gastrique

Anatomiquement, l'estomac est divisé en une région de fundus, du corpus et de l'antré, mais quand il s'agit de la fonction motrice deux parties peuvent être distinguées : l'estomac proximal, constitué par le fundus et la partie proximale du corpus, et l'estomac distal constitué par la partie distale du corpus et l'antré (Janssen *et al.*, 2011).

Au cours de la phase inter-digestive, le tonus musculaire de l'estomac proximal est élevé, alors que l'estomac distale est engagée dans un motif récurrent de contraction connu sous le nom myoélectrique migrant (ou moteur) complexe (MMC). La phase postprandiale sert à trois grandes fonctions mécaniques de l'estomac:

- (i) l'estomac proximal peut agir comme un réservoir qui permet l'ingestion d'une grande quantité de nourriture sans une augmentation importante de la pression intra-gastrique,
- (ii) l'aspect mécanique de la digestion des aliments est lancé par des contractions antrales qui se mélangent et broient les aliments à des particules plus petites pour un traitement ultérieur par l'intestin,
- (iii) les contractions toniques et péristaltiques génèrent un flux contrôlant régulièrement de la nourriture dans le duodénum (Janssen *et al.*, 2011). La vidange gastrique des nutriments

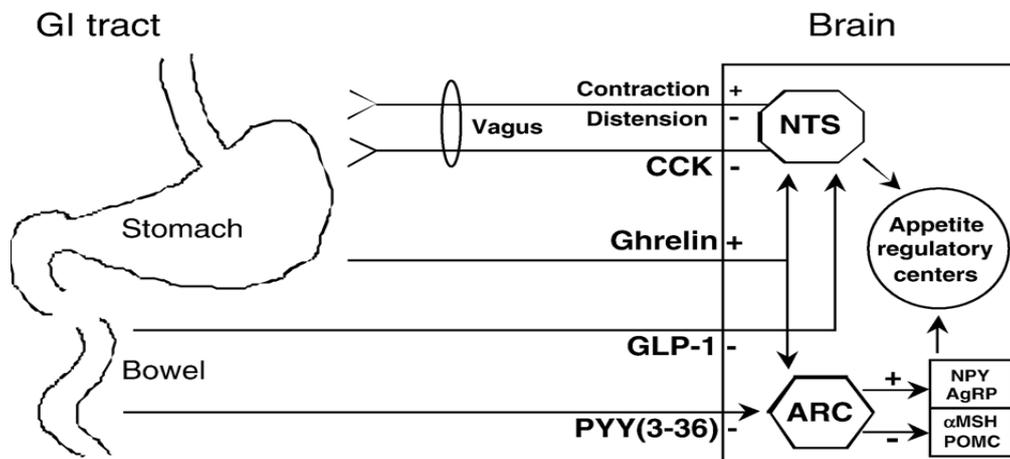
commence dans la phase liquide (particules de 1 à 2 mm), tandis que les solides sont initialement retournés vers le fundus (Ruth et Richard, 2012).

Les signaux de rassasiement gastrique résultent principalement de la distension mécanique, tandis que ceux de l'intestin tirent en grande partie des effets chimiques des aliments. Par conséquent, avec le pylore fermé, les charges gastriques limitent uniquement l'ingestion sur la base de leur volume, plutôt que leur teneur en nutriments, l'osmolarité ou le pH. La paroi de l'estomac est dotée de capteurs de neurones discrets de tension, et de volume (Cummings et Overduin, 2007). D'après Wang *et al.*, (2008), l'utilisation de ballon afin d'augmenter la distension gastrique permet d'activer l'amygdale gauche et l'insula postérieure, qui sont associés positivement avec le changement de la concentration de la ghréline plasmatique en participant au contrôle de la prise alimentaire (Wang *et al.*, 2008).

2.3.2.2. Les hormones et peptides entéro-digestifs

Le passage du bol alimentaire le long du tractus gastro-intestinal stimule les fonctions endocrines gastro-intestinales impliquées dans le contrôle de la prise alimentaire. Les parois de ce tractus sont en effet munies de plusieurs types de cellules endocrines telles que les enterochromaffines, les cellules de type I, J, K et L. qui sécrètent un ou plusieurs peptides. Les peptides gastro-intestinaux tels que l'amyline (Lutz, 2012), l'apolipoprotéine A-IV (Qin et Tso, 2005, Tso *et al.*, 2004), l'enterostatine (Berger *et al.*, 2004), la leptine (Grill, 2010), la sérotonine (5-HT) (Simansky, 1996), la cholecystokinine (CCK), le glucagon-like peptide 1 (GLP-1), le peptide Tyrosine-Tyrosine (PYY) et la ghréline sont sécrétés en réponse à l'ingestion des nutriments. Ils sont connus pour tenir un rôle dans le contrôle homéostatique de la prise alimentaire, cette liste étant non-exhaustive (**Figure 6**), (Cummings et Overduin, 2007).

La CCK, le GLP-1, le PYY ainsi que la ghréline ont été plus étudiés ces dernières années. Ils sont considérés comme étant des médiateurs majeurs de la signalisation anorexigène ou orexigène générée par le tractus gastro-intestinal (Delzenne *et al.*, 2011).



Näslund et Hellström, 2007.

Figure 6: Des signaux afférents gastro-intestinaux contrôlant la prise alimentaire.

CCK : cholecystokinine; **GLP-1** : glucagon-like peptide-1; **PYY(3-36)** : peptide YY(3-36); **NPY** : neuropeptide Y; **AgRP** : Agouti gene-related peptide; **α-MSH** : α-melanocyte stimulating hormone; **POMC** : pro-opiomelanocortin; **NTS** : nucleus tractus solitarius; **ARC** : arcuate nucleus.

2.3.2.2.1. La cholecystokinine (ou CCK)

La cholecystokinine (ou CCK) est un peptide produit par les cellules endocrines de type I essentiellement localisées dans la partie proximale de l'intestin (duodénum). Elle est également libérée par les neurones du système nerveux entérique et ceux du SNC (Chaudhri *et al.*, 2008 ; Liddle, 1997 ; Rehfeld, 2004). Les formes actives sont : la CCK-58, la CCK-33 et la CCK-8. La CCK est un peptide intra-prandial, c'est-à-dire produit durant le repas (Moran et Dailey, 2011). Comparativement aux lipides et protéines, les glucides ne seraient pas de puissants stimulateurs de la sécrétion de la CCK (Delzenne *et al.*, 2010 ; Liddle, 1997 ; Moran et Kinzig, 2004).

- CCK et prise alimentaire

La CCK réduit la prise alimentaire d'une manière dose-dépendante (Gibbs *et al.*, 1973). De nombreuses études ont montré que l'apport exogène de CCK, sous les formes CCK-8 ou CCK-33, aussi bien chez les rongeurs (Gibbs *et al.*, 1973 ; Sherrill *et al.*, 2001) que chez l'homme (Degen *et al.*, 2001 ; Greenough *et al.*, 1998 ; Kissileff *et al.*, 1981 ; Pi-Sunyer *et al.*, 1982) diminue la prise alimentaire. L'effet de la CCK est caractérisé essentiellement par une diminution de la taille du repas (Smith, 2006). Elle a ainsi un effet immédiat et contribue à l'arrêt du repas ou rassasiement.

La CCK exerce également un rétro -contrôle négatif sur la vidange gastrique (Liddle *et al.*, 1986). Ce ralentissement de la progression du bol alimentaire augmenterait la distension

gastrique et les sensations de plénitude et pourrait en partie expliquer l'effet anorexigène de la CCK (Kissileff *et al.*, 2003).

- **Récepteurs de la CCK, signalisations périphérique et centrale**

Deux récepteurs distincts permettent d'intégrer la signalisation par la CCK : (i) le récepteur CCK-1R (anciennement CCK-A R) localisé en périphérie, notamment au niveau du nerf vague, (ii) le récepteur CCK-2R (anciennement CCK-B R) exprimé intégralement au niveau central (Herranz, 2003 ; Strader et Woods, 2005).

Le blocage de CCK-1R mais pas celui de CCK2-R affecte la prise alimentaire (Moran *et al.*, 1993). L'administration d'antagoniste de CCK-1R induit également une augmentation de la prise alimentaire (Reidelberger *et al.*, 2003 ; Weller *et al.*, 1990). D'autre part, l'effet anorexigène de la CCK semble être en partie associée à l'inhibition des neuropeptides hypothalamiques comme le NPY (Bi *et al.*, 2001 ; Gouch *et al.*, 1990 ; Moran et Bi, 2006).

La signalisation centrale par l'intermédiaire de CCK-2R semble également contribuer à l'effet inhibiteur de la CCK sur la prise alimentaire. Effectivement l'invalidation de CCK-2R génère une hyperphagie et un phénotype obèse (Clerc *et al.*, 2007) qui semblent être associés à une forte expression de NPY dans l'hypothalamus (Chen *et al.*, 2006).

- **Interactions de la CCK avec d'autres peptides**

Une synergie entre la CCK et la sérotonine sur l'inhibition de la prise alimentaire a été rapportée (Hayes et Covasa, 2005). Plus particulièrement, les signaux périphériques de la CCK qui transitent par le nerf vague sont incapables de provoquer une baisse de la prise alimentaire sans la participation du récepteur 5HT3R de la sérotonine (Hayes *et al.*, 2004 ; Savastano et Covasa, 2007). La CCK semble également agir en synergie avec l'amyline (Mollet *et al.*, 2003). Une inter-dépendance entre l'effet anorexigène exercé par la CCK et la leptine a également été démontrée. Cet effet synergique est dépendant des afférences vagales capsaïcine-sensibles et du récepteur CCK-1R (Barrachina *et al.*, 1997). La synergie semble agir autant au niveau de l'hypothalamus que du tronc cérébral (Williams *et al.*, 2009b).

2.3.2.2.2. Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

- **Description générale**

Le glucagon-like peptide 1 ou GLP-1 est un peptide sécrété dans la partie distale de l'intestin grêle, notamment par les cellules endocrines de type L de l'iléon mais aussi du colon (Gromada *et al.*, 2004 ; Kieffer et Habener, 1999). La forme GLP-17-37 amide est rapportée

comme étant la forme active circulante prépondérante (Orskov *et al.*, 1994). Par contre, elle est rapidement dégradée sous la forme GLP-19-37 par la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-IV) plasmatique et devient inactive. (Burcelin *et al.*, 2007). Le GLP-1 est produit d'une façon intra-mais aussi post- prandiale. Les protéines permettraient de mieux libérer le GLP-1 comparativement aux autres nutriments, tout au moins comparativement aux glucides (Blom *et al.*, 2006 ; Raben *et al.*, 2003). D'autre part, le GLP-1 est également produit au niveau central, notamment dans le tronc cérébral.

- ***GLP-1 et prise alimentaire***

L'administration de GLP-1 exogène chez l'homme (Gutzwiller *et al.*, 1999 ; Steinert *et al.*, 2010) et de celle de ses analogues telles que l'Exendine-4, l'exenatide,...(Bradley *et al.*, 2010 ; Larsen *et al.*, 2001 ; Reidelberger *et al.*, 2011 ; Scott et Moran, 2007) chez les modèles animaux [rats, primates] mettent en évidence les propriétés inhibitrices de GLP-1 sur la prise alimentaire. Le blocage des signaux émis par le GLP-1 endogène provoque une hyperphagie, confirmant ainsi le pouvoir inhibiteur de GLP-1 sur la prise alimentaire (Williams *et al.*, 2009a). L'effet de GLP-1 sur la prise alimentaire n'est pas dose-dépendant (Ruttimann *et al.*, 2009).

- ***Récepteur de GLP-1, signalisations périphérique et centrale***

Un récepteur par lequel le GLP-1 exercerait ses effets sur la prise alimentaire est le GLP-1R. Ce récepteur est exprimé au niveau du système nerveux entérique, du pancréas, du nerf vague, du tronc cérébral et dans l'hypothalamus (Drucker et Nauck, 2006). Le récepteur GLP-1R exprimé au niveau du nerf vague relaie les signaux inhibiteurs de GLP-1 sur la prise alimentaire vers les noyaux centraux. L'effet anorexigène du GLP-1 circulant passerait par l'activation des structures centrales telles que l'area-postrema (AP) et le NTS au niveau du tronc cérébral, le noyau central de l'amygdale (CeA), les noyaux paraventriculaire (PVN) et arqué (ARC) de l'hypothalamus au niveau du pros- et mésencéphale (Baumgartner *et al.*, 2010 ; Punjabi *et al.*, 2011).

- ***GLP-1 et « ileal break »***

Le contrôle exercé par le GLP-1 sur la prise alimentaire serait en partie dû à l'« ileal break ». L'« ileal break » est un ensemble de mécanismes contribuant à ajuster la motilité intestinale. Durant les phases intra- et post- prandiales, il permet de ralentir le transit intestinal afin d'améliorer la digestion et l'absorption des nutriments (Van Citters et Lin, 1999).

- ***Interactions du GLP-1 avec d'autres peptides***

Un effet synergique entre les propriétés anorexigènes de GLP-1 et de la CCK a été soupçonné mais n'a pas été confirmé (Brennan *et al.*, 2005 ; Gutzwiller *et al.*, 2004). Par contre, l'analogue de GLP-1 (Exendine-4) potentialise son effet anorexigène avec celui du PYY sur le ralentissement de la vidange gastrique ainsi que la baisse de la prise alimentaire (Talsania *et al.*, 2005). Les analogues de GLP-1 et de l'amyline (Exendine-4 pour GLP-1, salmon calcitonin pour l'amyline) ont également montré un effet hypophagique additif (Bello *et al.*, 2010). Par ailleurs, il a été montré que d'une manière dose-dépendante, la leptine stimulait la libération de GLP- 1 (Anini et Brubaker, 2003).

2.3.2.2.3. Le peptide Tyrosine-Tyrosine (ou PYY)

- ***Description générale***

Le peptide Tyrosine-Tyrosine (PYY) est synthétisé au niveau des cellules L-endocrines de l'iléon, mais également du colon en réponse à l'ingestion des repas (Adrian *et al.*, 1985). Les neurones localisés dans les structures centrales telles que le NTS, le pons, l'hypothalamus, la corde spinale expriment également le PYY (Ekblad et Sundler, 2002). Le PYY est un polypeptide composé de 36 amino- acides (Keire *et al.*, 2010). Le PYY1-36 subit une lyse de la DPP-IV pour générer le PYY3-36. Les lipides auraient un effet quasi- immédiat (15-30 min) sur l'augmentation du niveau de PYY3-36 alors que les protéines semblent avoir des effets décalés dans le temps (>2 heures) (Helou *et al.*, 2008). D'autre part, le PYY fait partie de la famille des polypeptides pancréatiques qui inclue également le polypeptide pancréatique proprement dit PP et le neuropeptide Y.

- ***PYY et prise alimentaire***

Une administration périphérique de PYY a entraîné une diminution de la prise alimentaire chez les rongeurs, chez les individus normaux (Batterham *et al.*, 2002) et obèses (Batterham *et al.*, 2003). Le PYY constituerait un facteur satiétogène puisqu'il est secrété jusqu'à 6 heures post- repas (Moran et Dailey, 2011). Cependant d'après des études de « *pattern* » alimentaire, le PYY serait rassasiant en réduisant la taille du repas et il n'a pas modifié les paramètres de satiété comme la fréquence et la durée séparant deux repas (Moran *et al.*, 2005).

Le PYY agit de manière dose-dépendante sur la baisse de la prise alimentaire (Halatchev *et al.*, 2004). Une étude comparative des deux formes circulantes de PYY a montré qu'elles étaient toutes capables de diminuer la prise alimentaire même si l'effet généré par PYY3-36 était beaucoup plus marqué que celui de PYY1-36 (Chelikani *et al.*, 2004). L'effet hypophagique de

PYY serait aussi dû à sa capacité à contrôler les sécrétions gastriques et pancréatiques, à ralentir la vidange gastrique et le transit intestinal (Adrian *et al.*, 1985 ; Korner et Leibel, 2003 ; Tatemoto, 1982). Par ailleurs, le PYY augmenterait la dépense énergétique (Boey *et al.*, 2008 ; Doucet *et al.*, 2008 ; Guo *et al.*, 2006).

- **Récepteur de PYY et signalisation centrale**

Le PYY1-36 se lie surtout aux récepteurs Y1R, Y3R et Y5R alors que la forme 3-36 a plus d'affinité avec les récepteurs Y2R et Y5R (Cox, 2007). Le récepteur Y2R exprimé dans le noyau arqué de l'hypothalamus est la cible préférentielle de PYY3-36 pour induire une baisse de la prise alimentaire (Batterham *et al.*, 2002). Les neurones anorexigènes de l'ARC comme les neurones pro-opiomélanocortine (POMC) sont particulièrement sensibles au PYY périphérique (Challis *et al.*, 2003 ; Halatchev *et al.*, 2004). Le blocage de Y2R à ce niveau supprime en effet le pouvoir anorexigène de PYY3-36 périphérique (Abbott *et al.*, 2005). Les neurones du NTS sont aussi sensibles au PYY périphérique (Batterham *et al.*, 2007 ; Blevins *et al.*, 2008) puisque le récepteur Y2R est également exprimé au niveau du ganglion plexiforme et du nerf vague (Koda *et al.*, 2005).

- **Interactions avec d'autres peptides**

Le PYY semble agir de manière synergique avec une large gamme de peptides gastro-intestinaux. La plus connue notamment est la synergie entre les effets anorexigènes de GLP-1 et de PYY mis en évidence par une baisse plus importante de la prise alimentaire lorsque le PYY3-36 et un dérivé de GLP-1 ou son analogue (Exendine-4) sont apportés simultanément en périphérie (Neary *et al.*, 2005 ; Talsania *et al.*, 2005). Des effets synergiques avec l'amyline (Roth *et al.*, 2007), la leptine ont été également rapportés (Unniappan et Kieffer, 2008).

2.3.2.2.4. La ghréline

- **Description générale**

La ghréline est un peptide sécrété par les cellules endocrines oxyntiques de l'estomac (Kojima *et al.*, 1999), mais également par les cellules endocrines du duodénum, de l'iléon, du caecum, du colôn (Date *et al.*, 2000, Sakata *et al.*, 2002), voire dans le foie, le pancréas, les reins, le poumon, les glandes pituitaires, l'hypothalamus dans une plus faible proportion (Kirchner *et al.*, 2010). La forme active de la ghréline est celle acylée (Neary *et al.*, 2006). L'acylation qui consiste à brancher de l'acide octanoïque sur la ghréline native est réalisée par l'enzyme gastrique O-acyl transférase (GOAT) (Gutierrez *et al.*, 2008, Yang *et al.*, 2008). L'acylation de la

ghréline lui permet de franchir la barrière hémato-encéphalique et d'induire la cascade orexigène au niveau central (Banks *et al.*, 2002).

- *Ghréline et prise alimentaire*

La ghréline est le seul peptide connu comme ayant des propriétés orexigènes. Une administration périphérique mais également centrale de la ghréline chez les rongeurs stimule la prise alimentaire (Wren *et al.*, 2000). Ces propriétés ont été confirmées chez l'homme : une infusion par voie systémique de la ghréline a stimulé une hausse de 28% de la prise alimentaire au cours d'un buffet test (Wren *et al.*, 2001). La ghréline accélérerait la vidange gastrique (Levin *et al.*, 2006) et ceci expliquerait en partie son pouvoir anorexigène. La concentration en ghréline circulante demeure très élevée en phase pré- prandiale et baisse rapidement après le début du repas (Cummings *et al.*, 2001).

- *Récepteur de la ghréline et signalisation centrale*

Le récepteur GHS-R1a exprimé au niveau central intègre les effets anorexigènes de la ghréline. Une baisse de la prise alimentaire a été confirmée après blocage du récepteur GHS-R1a chez la souris (Asakawa *et al.*, 2003) et chez les rats (Beck *et al.*, 2004).

Les propriétés orexigènes de la ghréline seraient dues à son action directe sur les neurones orexigènes AgRP et NPY du noyau ARC de l'hypothalamus (**Figure 7**) : la ghréline augmente leur expression (Kamegai *et al.*, 2000) et stimule leurs activités (Cowley *et al.*, 2003, Dickson et Luckman, 1997, Nakazato *et al.*, 2001). Le récepteur GHSR est en effet co-exprimé avec NPY dans le noyau ARC (Willesen *et al.*, 1999).

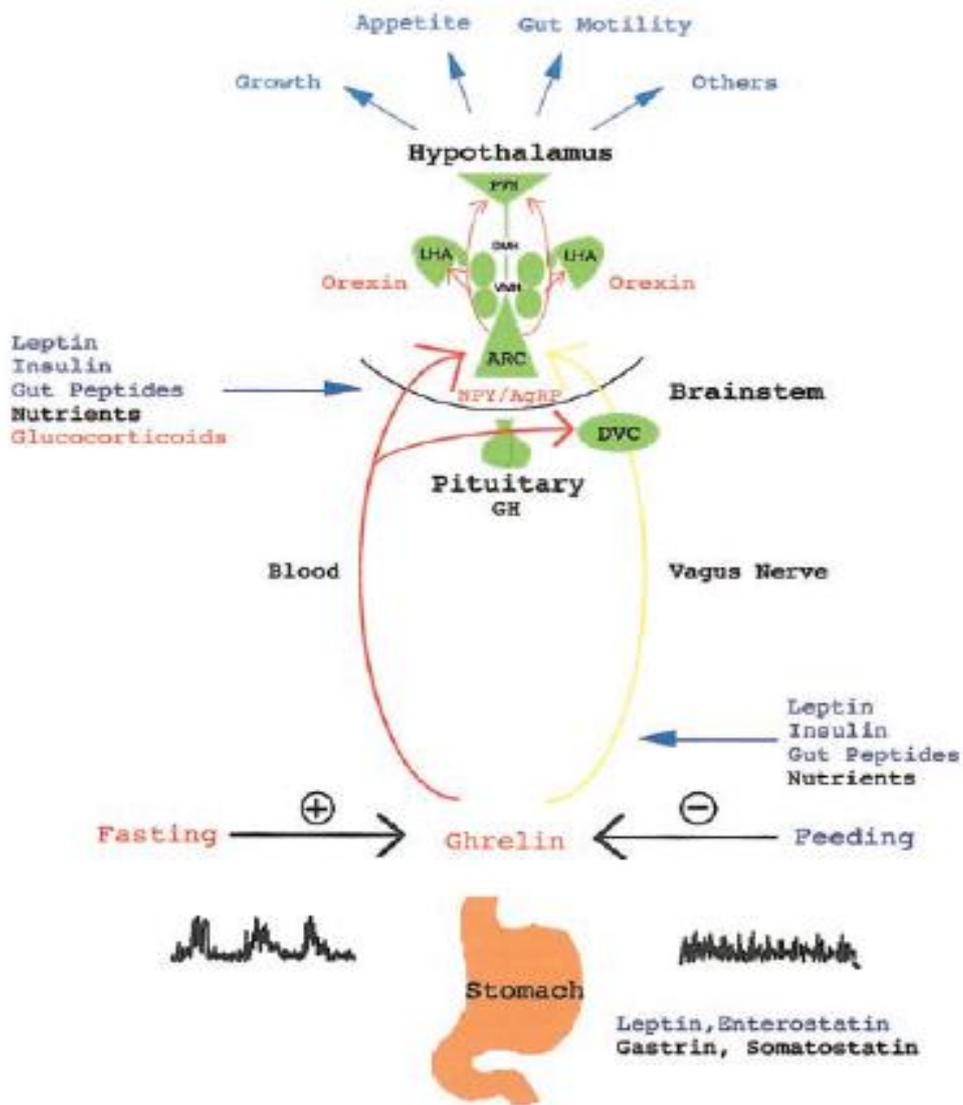
Le tronc cérébral exprime également le récepteur GHSR (Guan *et al.*, 1997) et est sensible à la ghréline périphérique (Hashimoto *et al.*, 2007). Une injection de ghréline dans le complexe vagal dorsal (CVD) a également induit une hyperphagie (Faulconbridge *et al.*, 2003). Cette signalisation dans le CVD augmenterait l'expression du gène de NPY au niveau du noyau arcué de l'hypothalamus afin d'augmenter la prise alimentaire (Kinzig *et al.*, 2006).

La ghréline influencerait l'hédonisme et le plaisir associé à la consommation d'aliments, (Dickson *et al.*, 2011). La ghréline impacterait sur les centres de contrôle de la récompense tels que l'aire tégmentale ventrale ou VTA³. Une injection intra- VTA de ghréline a en effet permis de restaurer la consommation d'aliments palatables chez les individus déficients en GHSR1a (Egecioglu *et al.*, 2010).

³ L'aire tégmentale ventrale ou VTA est une structure mésolimbique impliquée dans l'appréciation de la sensation de plaisir et de l'addiction, et dans la motivation pour la consommation d'aliments fortement palatables.

- *Interactions avec d'autres peptides*

Jusqu'à ce jour, la ghréline est le seul peptide gastro- intestinal connu pour avoir des effets stimulateurs de la prise alimentaire. Aucun effet synergique n'a ainsi été rapporté. La ghréline pourrait contrer les propriétés inhibitrices sur la prise alimentaire des peptides anorexigènes comme le GLP-1 et le PYY (Chelikani *et al.*, 2006). La baisse de la concentration plasmatique de la ghréline serait également dépendante de la CCK (Degen *et al.*, 2007, Kobelt *et al.*, 2005).



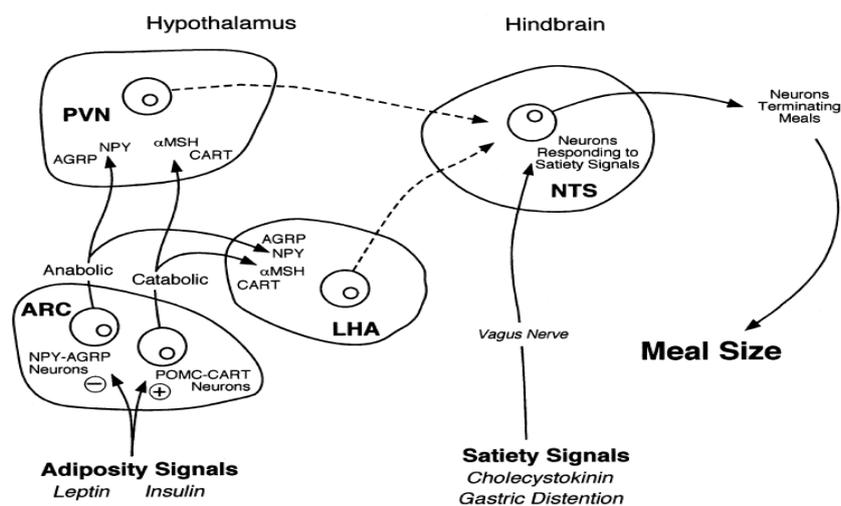
Inui *et al.*, 2004.

Figure 7 : La régulation de la sécrétion et l'action de la ghréline sur l'axe cerveau-intestin.

2.4. Régulation à long terme de la prise alimentaire

Ces facteurs sont essentiellement de nature hormonale, leur intensité est liée à l'adiposité, leur action est retardée par rapport à la prise alimentaire. 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 (Daddoun et Romon, 2004).

L'insuline à partir des cellules β pancréatiques et la leptine à partir de tissu adipeux blanc (ou d'autres tissus) sont chacune sécrétées en proportion directe de la quantité de graisse stockée dans le corps. Les deux hormones sont transportées à travers la barrière hémato-encéphalique et accèdent à des neurones de l'hypothalamus (**Figure 8**) en vue de moduler l'homéostasie énergétique. Par conséquent, les neurones sensibles à l'insuline et/ou de la leptine reçoivent un signal directement proportionnel à la quantité de graisse dans le corps. Conformément à cela, si l'insuline exogène ou la leptine est ajouté localement dans le cerveau, l'individu répond comme s'il existe un excès de graisse dans le corps; c'est à dire, la prise alimentaire est réduite et le poids corporel diminue. De manière analogue, si le signal de la leptine ou celui de l'insuline est réduit localement dans le cerveau, l'individu répond comme si la teneur en graisse est insuffisamment présente dans le corps, ce qui induit une augmentation de la nourriture consommée et les individus gagnent du poids (Wood, 2005).



Porte Jr *et al.*, 2002.

Figure 8: Modèle hypothétique des voies de système nerveux centrale pour l'intégration des signaux de l'adiposité et signaux de satiété.

2.4.1. L'insuline

Il a d'abord été proposé par Woods et ses collègues au début des années 1970 que l'insuline est un régulateur à long terme de la prise alimentaire, de l'équilibre énergétique, et de l'adiposité corporelle. La sécrétion d'insuline à partir des cellules endocrines des îlots β du pancréas est stimulée par l'ingestion d'aliments. Il s'agit d'un effet médié par l'activation coordonnée des nerfs parasympathiques innervant le pancréas (Havel, 2001).

Les récepteurs de l'insuline sont exprimés dans la plupart des tissus du corps, y compris les tissus à l'insuline classique sensibles (foie, muscle et graisse), ainsi que des tissus "insulino-sensibles", tels que les globules rouges et le tissu neuronal du SNC. Dans le SNC, le récepteur à l'insuline affiche des schémas distincts d'expression dans le bulbe olfactif, l'hypothalamus et l'hypophyse. Des expériences antérieures ont suggéré un rôle pour la signalisation de l'insuline dans la régulation de la prise alimentaire et de la croissance et de la différenciation neuronale. En outre, l'insuline a été montré dans la régulation de la libération des neurotransmetteurs et de la plasticité synaptique, et une dérégulation de la signalisation de l'insuline dans le système nerveux central a été liée à la pathogenèse de troubles neurodégénératifs tels que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson (Brüning *et al.*, 2000).

Une étude récente faite chez les rats par Bruijnzeel *et al.*, (2011), a montré que l'administration d'insuline (0,005-5mU/coté) dans l'aire tegmentale ventrale ou dans le noyau arqué pendant 24h diminue la prise alimentaire mais n'affecte pas le poids corporel. Une administration bilatérale d'une légère dose d'insuline (0,005 mU/coté) dans l'aire tegmentale ventrale augmente le seuil de récompense du cerveau. En revanche, l'insuline inhibe l'expression du taux d'ARNm codant pour le neuropeptide orexigène NPY qui est normalement augmenté dans l'ARC pendant le jeûne (Baskin *et al.*, 1999). D'autre part, des récepteurs à l'insuline ont également été trouvés sur les neurones à POMC dans l'ARC (Benoit *et al.*, 2002). L'administration d'insuline dans le troisième ventricule de rats à jeun augmente l'expression de l'ARNm de la POMC (Air *et al.*, 2002). La réduction de prise alimentaire causée par une injection intracérébroventriculaire d'insuline est également bloquée par un antagoniste de POMC (Benoit *et al.*, 2002). La suppression spécifique des neurones du récepteur de l'insuline dans le SNC chez des souris mâles a rendu ces animaux obèses et dyslipidémiques avec une augmentation des niveaux périphériques de l'insuline (Bruning *et al.*, 2000).

2.4.2. La leptine

La leptine (de "leptos" en grec = mince) est une protéine de 146 acides aminés (16 kDA). La leptine est une hormone de mise en évidence récente (1994) qui règle la taille de la masse adipeuse par ses effets sur la prise alimentaire et le métabolisme énergétique ; c'est une "hormone de satiété" (Baudin, 2006). La leptine est également appelée « la protéine OB », un produit de gène de la leptine [*Lep (ob)*] (Zhang *et al.*, 1994). Les premières études ont suggéré que la leptine n'était synthétisée que par le tissu adipeux blanc, mais il est maintenant reconnu que l'hormone est produite dans plusieurs autres sites comme le tissu adipeux brun, le ventre, le placenta, la glande mammaire, les follicules ovariens et certains organes du fœtus comme le cœur et os ou de cartilage et peut-être même le cerveau (Arora et Anubhuti, 2006). Il existe 84 % d'homologies entre les leptines animales et humaine connues (Baudin, 2006).

Chez les souris *ob/ob* déficientes en leptine biologiquement active, l'administration de leptine recombinante provoque une réduction de la prise alimentaire et une augmentation des dépenses énergétiques. La résultante de ces effets est une réduction de leur obésité. Cette action «anti-obésité» de la leptine met en jeu une modulation de l'expression et de la sécrétion de peptides orexigènes et anorexigènes via l'activation de récepteurs de la leptine au niveau de l'hypothalamus. En effet, le gène *db* codant pour le récepteur de la leptine a été identifié un an après le gène *ob*. Ce récepteur possède un seul domaine transmembranaire et appartient à la famille des récepteurs de cytokines de classe I. Sept isoformes résultant d'un épissage alternatif de l'ARN primaire *db* ont été décrites. Elles se distinguent entre elles par la longueur de leur domaine intracellulaire (Buyse *et al.*, 2004). En effet, l'activation du récepteur de leptine [*LepRB*] à la surface des neurones NPY/AgRP se traduit par une inhibition de leur activité tandis que l'activation de ce récepteur à la surface des neurones POMC conduit à une augmentation de l'activité de ces neurones. La résultante globale de cette action est une augmentation de la voie anorexigène par une libération accrue d' α MSH et une diminution de la sécrétion de NPY et d'AgRP entre autres (Luquet, 2008). De plus, un traitement de 18 mois avec de la leptine recombinante humaine des patients adultes déficients en leptine a provoqué une perte de poids supérieure à 40% et une réduction initiale de la prise alimentaire de 49% (Licinio *et al.*, 2004).

La leptine est libérée à partir de réserves de graisse par des mécanismes qui semblent impliquer le flux de glucose dans les adipocytes. Parce que le tissu adipeux est très sensible à l'insuline, la sécrétion de leptine est elle-même directement sous l'influence de l'action de l'insuline dans les réserves de graisse. Il existe aussi un rythme circadien de la sécrétion de la leptine avec des plus hauts niveaux observés chez l'homme après minuit, bien avant le repas du

matin. Ainsi, les deux systèmes de signalisation d'insuline et de leptine sont sensibles à l'état d'équilibre de l'énergie et de la graisse stockée et sont redondantes à certains égards, mais complémentaires dans d'autres (Porte Jr *et al.*, 2002).

2.5. Influence des macronutriments sur la prise alimentaire

Le contrôle de la prise alimentaire et de l'appétit implique de nombreux signaux émanant du tractus gastro-intestinal, du foie, des réserves adipeuses ainsi que du système nerveux central. Les processus physiologiques et métaboliques engendrés au cours des étapes d'ingestion, de digestion et d'absorption sont très complexes et peuvent sensiblement différer selon la nature de l'aliment, selon le type de macronutriment (protéine, glucide, lipide) et aussi au sein d'une famille de macronutriments suivant la structure de la molécule.

Les protéines, les lipides et les glucides influencent d'une manière spécifique la prise alimentaire. Certains sont plus anorexigènes alors que d'autres favorisent à l'inverse la consommation alimentaire. Les influences potentielles de ces macronutriments sur la prise alimentaire sont décrites dans ce paragraphe.

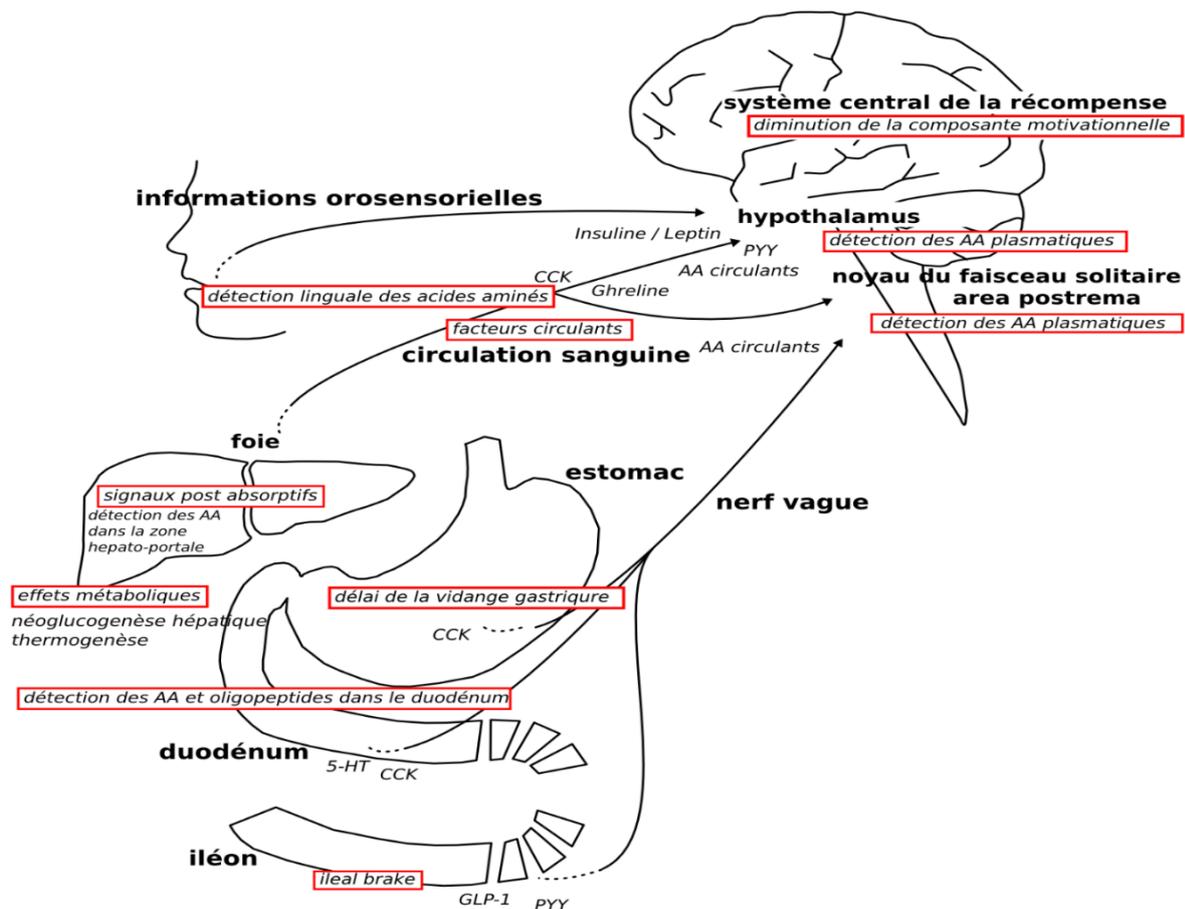
2.5.1. Les protéines et la prise alimentaire

Les protéines, dont la composition en acides aminés est équilibrée, disposent de propriétés satiétogènes largement caractérisées. Comparativement aux autres macronutriments énergétiques tels que les glucides et les lipides, les protéines ont des effets satiétogènes plus marqués (Bensaid *et al.*, 2002 ; Fromentin *et al.*, 2012).

Comme pour les glucides et les lipides, la nature des protéines pourrait avoir un impact sur leur effet satiétogène. Les protéines utilisées dans les travaux qui se sont intéressés à cette question sont assez variées : protéines animales (caséines, protéines de lactosérum, albumine d'œuf, protéines de poisson, de volaille, de bœuf), protéines végétales (protéines de pois, de soja, de blé), mais aussi protéines de levures et mycoprotéines. Cependant, les études menées jusqu'à présent ne sont pas concordantes. Lang *et al.*, n'ont trouvé aucune différence significative dans les sensations de faim ou de satiété suite à la consommation d'un déjeuner standard enrichi en albumine d'œuf, caséines, gélatine, protéines de soja, protéines de pois ou protéines de lactosérum (Lang *et al.*, 1998; Lang *et al.*, 1999). A l'inverse, Anderson *et al.*, (2004) ont comparé les effets de charges protéiques constituées de soja, de protéines de lactosérum ou d'albumine d'œuf.

La teneur des régimes en acides aminés joue un rôle très important dans la diminution de la prise alimentaire. La digestion des protéines permettent la libération d'acides aminés qui sont absorbés et détectés à l'intérieur de l'organisme. Au niveau périphérique, les peptides anorexigènes tels que la CCK, le GLP-1 et le PYY sont impliqués dans l'effet hypophagique exercé par les protéines ou les acides aminés. Les acides aminés sont détectés directement (par voie sanguine) ou indirectement (par le nerf vague) par le système nerveux central. Des investigations au niveau des structures centrales du contrôle homéostatique de la prise alimentaire ont révélé que l'effet anorexigène des protéines dépendrait des neurones adrénérgiques/ noradrénérgiques du tronc cérébral, et du système mélanocortique au niveau de l'hypothalamus (Faipoux *et al.*, 2008). Les influences des protéines sur la prise alimentaire pourraient également provenir de l'aptitude de certains acides aminés (leucine,...) à moduler l'expression des senseurs énergétiques tels que l'AMP dépendante kinase (AMPK) et le *mammalian target of rapamycin* (mTOR). D'autre part, les protéines influencent le système de contrôle non-homéostatique de la prise alimentaire en inhibant l'expression des neurones à opioïdes et ceux GABA ergiques. Cela réduirait la réponse hédonique ou le plaisir associé à la consommation d'aliments.

L'ensemble de ces mécanismes est bien documenté (Fromentin *et al.*, 2012 ; Journel *et al.*, 2012 ; L'Heureux-Bouron *et al.*, 2003 ; Morens *et al.*, 2003 ; Potier *et al.*, 2009a ; Potier *et al.*, 2009b ; Tomé *et al.*, 2009 ; Westerterp-Plantenga *et al.*, 2009). Ils sont résumés dans la figure suivante.



Fromentin *et al.*, 2011.

Figure 9 : Mécanismes responsables de la satiété induite par l’ingestion de protéines.

AA : acides aminés, CCK : Cholecystokinine, GLP-1 : Glucagon Like Peptide-1 ; PYY : Peptide YY, 5-HT : sérotonine.

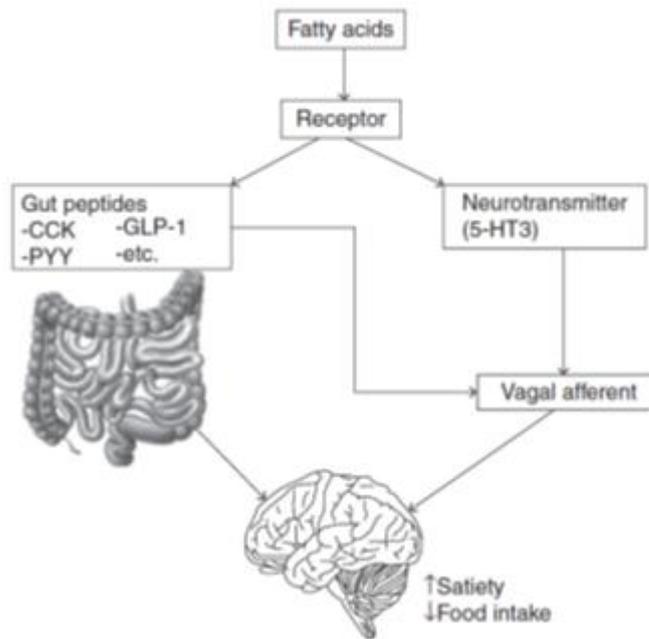
2.5.2. Les lipides et la prise alimentaire

Les lipides sont principalement connus pour favoriser la consommation d’aliments. Ils confèrent à ces derniers une forte palatabilité qui est détectée par les récepteurs oro- sensoriels. Cela conduit ainsi à une hyperphagie (Gaillard *et al.*, 2008). La forte exposition aux lipides, notamment suite à une ingestion chronique de régime hyper- lipidique dérégule le contrôle de la prise alimentaire en diminuant l’efficacité des médiateurs anorexigènes endogènes comme les peptides gastro –intestinaux. Cela a été démontré spécifiquement pour le cas de la CCK ou leurs récepteurs exprimés au niveau du nerf vague (Nefti *et al.*, 2009, Swartz *et al.*, 2010). Chez les rongeurs, les régimes hyperlipidiques augmentent l’expression de la leptine et augmentent le gain de poids (20%) par rapport à un régime standard. Ceci suggère que la leptine est impliquée dans le contrôle de rétroaction de l’apport en graisses (Erlanson-Albertsson, 2005).

Malgré ces résultats, et vraisemblablement en situation non pathologique et chez les individus de poids normal, les lipides exercent un effet inhibiteur sur la prise alimentaire ou sur les paramètres subjectifs de la satiété (Dailey *et al.*, 2010, Maljaars *et al.*, 2008). Le pouvoir satiétogène des lipides semble être fortement lié à leur structure, c'est-à-dire la longueur de la chaîne carbonée et le degré d'insaturation. Les triacylglycérols à chaîne moyenne sont hydrolysés et absorbés plus rapidement que ceux à longue chaîne (Matzinger *et al.*, 2000). En effet, les premiers sont hydrolysés en acides gras à chaîne moyenne et sont directement absorbés au niveau du système porte, tandis que les derniers sont transportés au sein de chylomicrons à travers le système lymphatique. Les triacylglycérols à chaîne moyenne sont ainsi plus facilement oxydés, ce qui, au sein du foie, serait un signal induisant la satiété (Langhans, 1996). Une étude réalisée chez des individus de poids normal montre par contre des résultats contradictoires concernant le rôle majeur tenu par la longueur de la chaîne puisque les acides gras à courte chaîne (acides gras du lait), de longueur moyenne (huile de coco) et à longue chaîne (suif de bœuf) ont eu des influences comparables sur la prise alimentaire et les sensations de faim et de satiété (Poppitt *et al.*, 2010).

L'influence du degré d'insaturation des acides gras a été étudiée chez l'animal puis chez l'homme. Il a été montré que l'acide linoléique (2 insaturations) aurait un pouvoir satiétogène plus important que l'acide stéarique (aucune insaturation) et l'acide oléique (1 insaturation) (French *et al.*, 2000). Des études récentes consolident l'importance de l'insaturation sur la satiété (Maljaars *et al.*, 2009).

Les acides gras (AG), les produits finaux de la digestion des lipides alimentaires, ont longtemps été considérés comme le déclencheur le plus puissant du frein iléal (Maljaars *et al.*, 2009 ; Maljaars *et al.*, 2012). L'interaction entre les acides gras et la lumière intestinale interagit avec les récepteurs (GRP 40, 41, 43, 89, 119, 120 ; CD36) (**Figure 10**). Cela conduit à la sécrétion d'un peptide intestinal qui, soit par des voies neuronales (par activation d'une afférence vagale) ou soit par la circulation sanguine, va atteindre les centres de la satiété du système nerveux central. L'activation d'un récepteur peut également conduire à la sécrétion de neurotransmetteurs, comme le 5HT3, qui activera une afférence vagale locale (Hennink et Maljaars, 2013).



Hennink et Maljaars, 2013.

Figure 10: Acides gras et contrôle de la prise alimentaire.

2.5.3. Les glucides et la prise alimentaire

Les réponses comportementales en terme de prise alimentaire, et probablement le mécanisme physiologique associé, diffèrent selon que les glucides sont simples, complexes et digestibles (comme l'amidon) ou complexes et non-digestibles.

Le glucose et le fructose sont les deux principaux monosaccharides présents dans l'alimentation et de ce fait leur effet sur la régulation de l'appétit a été souvent étudié. Ainsi, Spitzer et Rodin (Spitzer et Rodin, 1987) ont montré chez l'homme que l'ingestion d'une charge de glucose (50g dans 500mL d'eau) stimulait la prise alimentaire lors d'un repas-test servi 2 heures après l'ingestion de la charge par rapport à une situation contrôle constituée d'une charge de 500mL d'eau, tandis qu'une même charge de fructose entraînait une diminution de la prise alimentaire par rapport au contrôle. Ces résultats ont été reproduits par Rodin *et al.*, (1988) chez des sujets de poids normal et chez des sujets obèses. Cependant, ces résultats ne font pas l'unanimité puisque Kissileff (Kissileff, 1988) n'est pas parvenu à les reproduire dans des conditions très similaires et que d'autres études (Guss *et al.*, 1994 ; Shafer *et al.*, 1987) n'ont pas rapporté de différence de prise alimentaire entre glucose et fructose dans des protocoles différent cette fois par la dose de glucides administrée et/ou le délai entre la charge et le repas-test. De plus, d'autres études concernant plus particulièrement le glucose ont montré que l'ingestion de ce nutriment n'avait soit aucun effet sur la prise alimentaire (Wilson et Heller, 1975) ou,

contrairement au travail de Spitzer et Rodin (Spitzer et Rodin, 1987), entraînait une diminution de celle-ci (Booth et Jarman, 1976).

Concernant les glucides complexes et digestibles, les études menées se sont majoritairement intéressées à la relation entre l'index glycémique et le pouvoir satiétogène. Les aliments à faible index glycémique seraient plus satiétogènes que ceux à fort index glycémique (Chang *et al.*, 2012 ; Raben, 2002), même si certaines études contradictoires ont été rapportées (Brindal *et al.*, 2012 ; Liu *et al.*, 2012). Les mécanismes expliquant cet effet satiétogène des aliments à faible index glycémique seraient le ralentissement de la vidange gastrique, l'apparition d'un pic d'insuline plus faible et une lente absorption intestinale (Pawlak *et al.*, 2002). Les glucides à faible index glycémique induisent un effet hypophagique apparaissant entre 2 h à 3 h après ingestion (Anderson et Woodend, 2003).

Les glucides sont donc un ensemble de substances de composition et structure très différentes. Le site de rupture des glucides dans l'intestin, la vitesse et l'ampleur de décomposition (court, moyen ou glucides à longue chaîne), et la cinétique d'absorption sont la clé de la compréhension de leur contribution à la satiété (Elia et Cummings, 2007). Outre le rôle de substrat énergétique primordial au fonctionnement cérébral, il est désormais bien établi que le glucose joue un rôle de signal métabolique permettant de contrôler la prise alimentaire (Mayer, 1996). Chez les rongeurs il a été montré, une suppression de l'alimentation induite par la perfusion de glucose, alors que la perfusion de fructose conduit à des effets opposés (Havel, 2005; Shima *et al.*, 1990; Steinert *et al.*, 2011; Teff *et al.*, 2004).

Certaines études ont montré que la vidange gastrique est plus rapide avec une charge de fructose qu'avec une charge de glucose (Guss *et al.*, 1994) et que la sécrétion d'insuline est plus faible après l'ingestion de fructose (Macdonald *et al.*, 1978). Des perfusions de monosaccharide de glucose et de maltose ont inhibé la vidange gastrique, la motilité gastrique et la tonalité intestinale dans un modèle de chien (Siegle *et al.*, 1990). Lin *et al.*, (1989) ont confirmé que les capteurs de glucose sont présents à la fois dans les parties proximale et distale du tractus gastro-intestinal avec une boucle de contre-réaction à l'inhibition de la vidange gastrique lorsque le glucose a été délivré dans l'iléon.

Certains neurones de l'hypothalamus ont une activité modulée en fonction de la concentration en glucose ; il s'agit des neurones GR (Glucose Responsive) dont l'activité augmente lorsque la glycémie augmente et des neurones GS (Glucose Sensitive) dont l'activité est inhibée par de fortes concentrations de glucose. Ces neurones ont d'abord été identifiés dans le noyau ventromédian et l'aire hypothalamique latérale (Anand *et al.*, 1964; Oomura *et al.*,

1969), cependant il est désormais acquis que les noyaux arqués et paraventriculaires présentent aussi de tels neurones (Penicaud *et al.*, 2002; Routh, 2010). Dans le système nerveux central, une perfusion intracérébroventriculaire de glucose induit une diminution de la prise alimentaire et une augmentation de la dépense énergétique (Fujita *et al.*, 2003).

2.6. LES FIBRES ALIMENTAIRES

Généralités

En 1972, Trowell a défini les fibres alimentaires comme le reste de polysaccharides comestibles de plantes cellulaires, de la lignine et des substances associées qui échappent à l'hydrolyse enzymatique dans le tractus gastro-intestinal supérieur. Le codex alimentarius, (2009), a défini les fibres alimentaires comme des polymères glucidiques avec dix unités monomériques ou plus, qui ne sont pas hydrolysées par les enzymes endogènes dans l'intestin grêle de l'homme et qui appartiennent aux catégories suivantes :

- (i) polymères glucidiques comestibles, présents naturellement dans l'aliment tel qu'il est consommé ;
- (ii) polymères glucidiques, qui ont été obtenus à partir de matières premières alimentaires par des moyens physiques, enzymatiques ou chimiques et qui ont été montrés pour avoir un effet physiologique bénéfique pour la santé, démontré généralement accepté par des preuves scientifiques;
- (iii) polymères glucidiques synthétiques qui ont été montrés pour avoir un effet physiologique bénéfique pour la santé comme démontré par des données scientifiques généralement admises aux autorités compétentes.

Plus récemment, la définition des fibres a été élargie pour inclure les oligosaccharides tels que l'inuline et les amidons résistants (Anderson *et al.*, 2009).

2.6.1. Les différents types de fibres

Les fibres alimentaires peuvent être classées sur la base de leur origine qui peut être subdivisée en polysaccharides végétaux, en polysaccharides d'origine animale, et en polysaccharides issus de sources natives ou synthétiques (Chawla et Patil, 2010) Une autre classification des fibres se base principalement selon leurs propriétés physico-chimiques (**Tableau 1**). Il existe deux types de fibres : les fibres solubles comprenant principalement des pectines, certaines hémicelluloses et des gommages ; les fibres insolubles comprenant principalement la cellulose, la lignine et certaines hémicelluloses (Frias et Sgarbieri, 1998).

Tableau 1: Classification des polysaccharides alimentaires selon leur solubilité (Chawla et Patil, 2010).

Classes	Exemples
Insoluble	Cellulose
Soluble dans l'eau chaude	Agars, alginates (en présence de Ca ²⁺), amyloses, les carraghénanes de type kappa (en présence de K ⁺ ou Ca ²⁺), les carraghénanes de type lambda (en présence de Ca ²⁺), furcellaranes (en présence de K ⁺ ou Ca ²⁺), gelan, konjac, mannane, la gomme de caroube, les pectines de faible méthoxyle (en présence de Ca ²⁺), amidon granulaire et les dérivées d'amidon
Soluble dans l'eau à température ambiante, insoluble dans l'eau chaude	Curdlan, hydroxyle propyle celluloses, Hydroxypropyle méthyle celluloses, Méthyle celluloses.
Soluble dans une température ambiante et de l'eau chaude	Alginates (Na ⁺ sel), amylopectines, Carboxy méthyle celluloses, les carraghénanes de type kappa (comme Na ⁺ sel), les carraghénanes de type lambda (comme Na ⁺ sel), dextrines, iota-type les carraghénanes de type iota, dextrines, furcellaranes (comme Na ⁺ sel), la gomme de guar, la gomme arabique, la gomme adragante, les pectines de forte méthoxyle, les pectines de faible méthoxyle (comme Na ⁺ sel), polydextrose, xanthane.

Parmi les fibres solubles, il en existe deux types : les fibres solubles visqueuses et les fibres solubles non visqueuses, qui diffèrent dans leurs effets physiologiques (Malkki, 2004). Les fibres solubles visqueuses altèrent les propriétés structurelles des repas et la viscosité du digesta, ce qui induit un ralentissement de la vidange gastrique, de l'absorption des nutriments dues à l'activité enzymatique réduite (Juvonen *et al.*, 2009). Les fibres solubles ont un effet sur l'altération de la concentration du glucose sanguin et du cholestérol (Dikeman et Fahey, 2006).

Les fibres insolubles ont une action sur le volume gastrique et peut être dans une moindre mesure sur la fermentation dans le colon (Anderson *et al.*, 2009). Dans le côlon, des fibres fermentescibles augmentent la masse bactérienne en agissant comme des prébiotiques pour promouvoir la santé des bactéries telles que les lactobacilles et les bifidobactéries. Les fibres

insolubles sont particulièrement efficaces dans l'augmentation de la masse fécale (Anderson *et al.*, 2009).

2.6.2. Sources de fibres et apports nutritionnels à différents âges

Dans l'alimentation humaine, on trouve plusieurs sources de fibres comme : les fruits, les légumes, les produits céréaliers, les légumineuses, les noix et les sources concentrées de plantes telles que l'avoine et le son de blé (Burton-Freeman, 2000). L'avoine et l'orge contiennent des concentrations élevées des fibres solubles dans l'eau (EFSA, 2010). Les céréales à grains entiers, les légumineuses, les fruits, les légumes et les pommes de terre sont les principales sources de fibres alimentaires. Aussi les noix et les graines contiennent des concentrations élevées en fibres. Afin de prétendre qu'un aliment est une «source de fibres», il doit contenir au moins 3 g de fibres par 100 g (ou 1,5 g de fibres par 100 kcal). Pour prétendre qu'un aliment est «riche en fibres» il doit au moins contenir 6 g pour 100 g (Westenbrink *et al.*, 2013).

En France, les moyennes des apports en fibres alimentaires ont varié de 10 à 20 g par jour chez les jeunes enfants (<10 à 12 ans), 15 à 30 g par jour chez les adolescents, et de 16 à 29 g par jour chez les adultes. Les apports moyens en fibres alimentaires (**Tableau 2**) se situaient entre 1,7 et 2,5 g par MJ chez les (jeunes) enfants et de 1,8 à 2,9 g par MJ chez les adultes (EFSA, 2010). La plupart des aliments contenant des fibres comprennent environ un tiers des fibres insolubles et deux tiers des fibres soluble (Lattimer et Haub, 2010).

Tableau 2: Valeurs de références de l'apport alimentaire en fibres totale dans les stages de vie (Slavin, 2005).

Étape de vie (an)	Apport adéquat (g/d)	
	Male	Femelle
1-3	19	19
4-8	25	25
9-13	31	26
14-18	38	26
19-30	38	25
31-50	38	25
51-70	30	21
>70	30	21
Grossesse		28
allaitement		29

2.6.3. Rôles physiologiques des fibres

La consommation des fibres a plusieurs avantages pour la santé. Selon Bengmark (2010), les effets physiologiques des fibres se résument dans les points suivants :

- (i) Une modification de la structure des muqueuses, augmenter la croissance des muqueuses et améliorer la fonction des muqueuses ;
- (ii) Une augmentation de la flore intestinale, soulager la constipation, réduire la production de gaz de putréfaction et fournir une résistance aux micro-organismes indésirables;
- (iii) Une réduction des taux sériques de triglycérides, de cholestérol sérique et de lipoprotéines VLD;
- (iv) Une réduction de la réponse glycémique suite à l'ingestion d'un aliment ;
- (v) Une amélioration de l'eau et l'équilibre électrolytique et augmentation de la biodisponibilité et de l'absorption des minéraux tels que le Ca, Mg, Fe et Zn.

2.6.3.1. Effet des fibres sur la digestibilité et l'utilisation des protéines

L'utilisation des fibres dans les régimes alimentaires a montré des effets bénéfiques sur le métabolisme protéique. Un mélange de fibres alimentaires dans un régime normal en protéine provoque une réduction du taux de l'urée plasmatique, ce qui est expliqué par le métabolisme de l'azote dans le caecum (Younes *et al.*, 1996) et par la diminution de la quantité des protéines dans l'intestin grêle distal (Pirman *et al.*, 2007).

2.6.3.2. Effet des fibres sur l'absorption minérale

L'absorption des sels minéraux varie en fonction des fibres disponibles dans le régime alimentaire. L'absorption du calcium chez des rats nourris avec un régime contenant 50g/kg de fibres est réduite dans le cas du blé et des fibres alimentaires totales du blé mais elle n'est pas affectée par les pommes, les oranges, les pois, la betterave sucrière, l'orge, la pectine et la gomme de guar par comparaison avec un régime contenant de la cellulose (Harrington *et al.*, 2001). Alors que les fibres de l'inuline et de la betterave sucrière augmentent l'absorption du calcium et n'altèrent pas l'absorption du magnésium, du zinc et le fer (Coudray *et al.*, 1997), les fibres de carraghénane et de l'agar agar réduisent l'absorption du fer, du chrome et du cobalt. La gomme de grain de caroube et la gomme de guar interfèrent dans la diminution de l'absorption du zinc, de chromium, du cuivre et du cobalt (Harmuth-Hoene et Schelenz, 1980). L'acétate produit par la fermentation colique stimule l'absorption du sodium et de l'eau (Scheppach, 1994).

2.6.3.3. Effet des fibres sur la flore intestinale

La fermentation des fibres alimentaires produit les acides gras à courtes chaînes tels que l'acétate, le propionate, le butyrate, le lactate et le succinate, ainsi que des gaz (H_2O , CO_2 , H_2 , CH_4). Cette fermentation augmente le nombre des bifidobactéries et diminue le nombre des bactéroïdes, des clostridium ou bien les coliformes. Le mécanisme de l'inhibition de la croissance des autres bactéries par les bifidobactéries est dû à la diminution du pH et aussi à la production des acides gras à courtes chaînes (AGCC). Ces derniers sont rapidement absorbés par la lumière intestinale spécialement lorsque le pH est bas. Entre 95 et 99%, les AGCC produits sont absorbés avant d'atteindre le rectum dans un certain nombre de non-ruminants (Gibson et Roberfroid, 1995 ; Montagne *et al.*, 2003). Les AGCC sont bénéfiques pour le gros intestin par la promotion de défécation, la réduction de temps de transit et l'augmentation du volume des selles (Dikeman et Fahey, 2006). De plus, il a été démontré *in vitro* que les AGCC stimulent la sécrétion de mucine 2 (protéine entrant dans la composition de nombreux mucus) et améliorent l'intégrité de la barrière intestinale, ce qui indique qu'ils ont le potentiel d'influencer le rôle physiologique des cellules intestinales. En combinaison avec un pH inférieur à 6, ils ralentissent la croissance de plusieurs agents pathogènes, ce qui peut contribuer à l'effet anti-infectieux de prébiotiques (Boehm, 2013). Le butyrate est reconnu comme une source d'énergie importante pour les colonocytes (Jenkins *et al.*, 1998). L'acétate possède un effet prolifératif sur les colonocytes, augmente la circulation sanguine et améliore la motilité du colon (Scheppach, 1994).

2.6.3.4. Effet des fibres sur la perte de poids

Une alimentation riche en fibres et la consommation de grains entiers sont associées à un plus faible poids corporel et une consommation d'énergie réduite dans des études épidémiologiques (Davis *et al.*, 2006; Howarth *et al.*, 2001). La diminution du poids corporel peut être associée à la promotion de la satiété précoce et au prolongement de la sensation de satiété (Janssen *et al.*, 2011). En règle générale, les aliments contenant des fibres alimentaires sont également moins denses en calories et faibles en sucres ajoutés et de graisses (Lyon et Kacinik, 2012). Une méta-analyse suggère que l'augmentation de l'apport en fibres de 14 g/jour était associée à une diminution de 10% de l'apport énergétique et à 2 kg de perte de poids sur environ 4 mois. Dans une autre étude, 252 femmes d'âge moyen ont perdu une moyenne de 2 kg sur 20 mois avec une augmentation de 8 g de consommation des fibres alimentaires par 1000 kcal consommée (Tucker et Thomas, 2009). Outre les propriétés satiétogènes des fibres qui leur

permettent de réduire la prise alimentaire, la baisse du poids corporel et de l'adiposité induite par les fibres serait due à :

(i) la diminution de la densité énergétique des aliments consommés. La quantité d'aliments consommée serait en effet stable quelle que soit la densité énergétique du régime consommé (Rolls, 2000). Il est ainsi naturel que si le poids consommé reste équivalent, les régimes riches en fibres qui ont une faible densité énergétique permettent une baisse du poids comparativement à un autre régime de densité énergétique sensiblement plus importante.

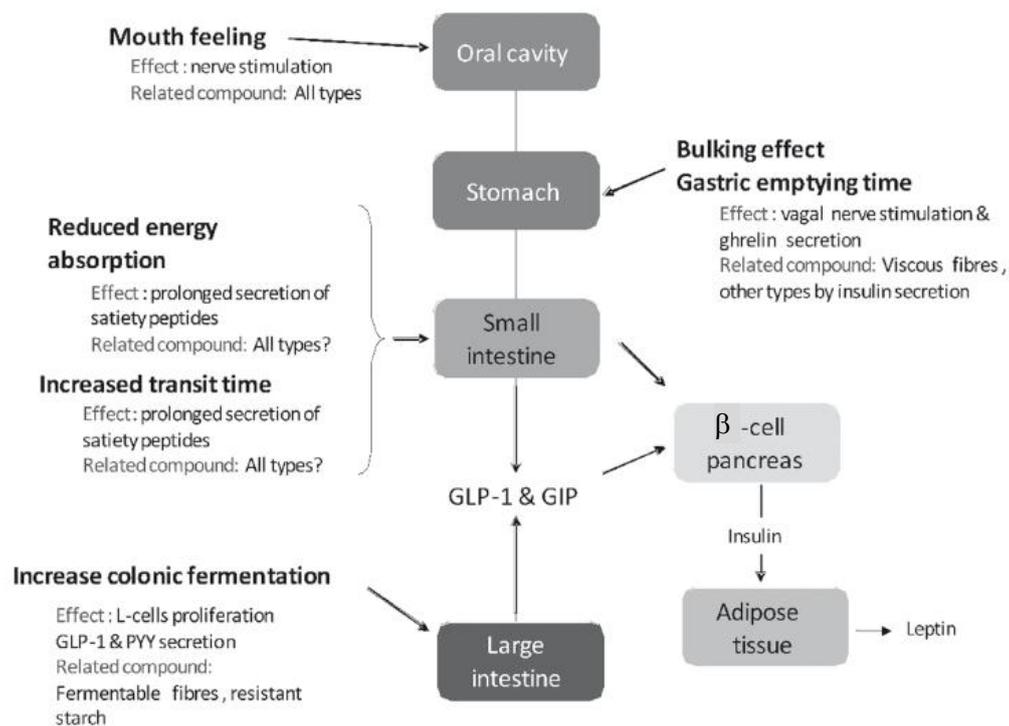
(ii) la diminution de l'absorption de certains macronutriments énergétiques, réduisant ainsi l'énergie réellement ingérée par l'organisme. En particulier, une ancienne étude a montré que les fibres telles que la gomme de guar, les pectines, qui sont des fibre viscosifiantes, ont diminué l'absorption des lipides et du cholestérol (Vahouny *et al.*, 1988). Ces effets hypocholestérolémiantes, en particulier vis-à-vis des cholestérols de faible densité (LDL) ont été confirmés chez l'homme (Anderson *et al.*, 2000 ; Anderson et Hanna, 1999 ; Davidson *et al.*, 1998). Il a également été rapporté que la consommation d'un régime riche en fibres pendant 6 semaines a induit une baisse de 10% de la triglycéridémie chez les diabétiques, ce qui est synonyme d'une diminution de l'absorption des lipides (Chandalia *et al.*, 2000). Des études mécanistiques chez les rongeurs ont permis de comprendre que cette baisse de l'absorption des lipides serait due à une perte fécale importante des acides biliaires qui sont les formes de transport intestinal des lipides (Jenkins *et al.*, 2000 ; Papathanasopoulos et Camilleri, 2010). Les fibres, en particulier celles viscosifiantes séquestretraient ainsi les lipides au niveau de l'intestin, empêchant ainsi leur absorption et par conséquent favorisant leur perte fécale. Ceci expliquerait en partie la faible adiposité après supplémentation en fibres (Davis *et al.*, 2009) et contribuerait également à la perte de poids et de l'adiposité.

2.7. Effet des fibres sur la prise alimentaire et la satiété

Les effets des fibres alimentaires sur la régulation de satiété dépendent de leurs caractéristiques que sont les propriétés d'hydratation, la solubilité, la viscosité et la fermentescibilité (Papathanasopoulos et Camilleri, 2010; Serrano, 2010 ; Wanders *et al.*, 2012). De nombreuses études ont comparé l'effet satiétogène des fibres solubles et insolubles, mais les résultats ne sont pas clairs. Il a été suggéré que la solubilité d'une fibre alimentaire n'était pas un facteur déterminant de la réponse de la satiété (Delargy *et al.*, 1997). La viscosité des fibres peut jouer un rôle dans la satiété (Slavin et Green, 2007). Plusieurs études ont examiné l'effet rassasiant des fibres visqueuses, cependant, des fibres solubles non-visqueuses telles que les

fructanes de type inuline et des amidons résistants non visqueux se révèlent avoir un effet sur la satiété à des doses élevées (Bodinham *et al.*, 2008 ; Perrigue *et al.*, 2010 ; Welch *et al.*, 2008; Willis *et al.*, 2009)

Selon Heaton, (1973), la consommation des fibres joue un rôle d'obstacle physiologique en réduisant l'énergie consommée par les mécanismes suivants : (1) La fibre diminue l'apport de calories et de nutriments provenant de l'alimentation disponible; (2) la fibre augmente la mastication, en favorisant la sécrétion de la salive et le suc gastrique, ce qui entraîne une dilatation de l'estomac et une augmentation de la satiété; et (3) la fibre réduit l'efficacité d'absorption au niveau de l'intestin grêle (**Figure 11**).



Serrano, 2010.

Figure 11: Mécanismes d'action possible des fibres dans la diminution de la prise alimentaire.

2.7.1. Implication potentielle de la solubilité dans l'effet anorexigène des fibres

Le principal critère de différenciation des fibres utilisé auparavant était leur solubilité dans l'eau car la plupart des fibres sont solubles dans l'eau. Les fibres considérées comme insolubles proviennent essentiellement des sons issus de céréales comme le blé, le riz... Les fibres solubles semblent contribuer à réguler la digestion, à favoriser l'absorption intestinale des nutriments. Du

fait de leur faible index glycémique, elles participent à la stabilisation de la glycémie. Elles réduiraient également l'absorption des lipides (Slavin *et al.*, 2009).

Une étude comparative entre les effets des fibres solubles et insolubles sur la prise alimentaire n'a pas permis de déterminer lesquelles généreraient des effets sur-satiétogènes. Une tendance a été observée, et surtout un seul type de fibre soluble (psyllium) et insoluble (son de blé) ont été comparés (Delargy *et al.*, 1997). La solubilité est de plus en plus considérée comme étant un critère qualitatif qui n'apporte pas une différence fonctionnelle pertinente, au moins dans le contrôle de la prise alimentaire, et ceci contrairement aux autres propriétés comme la viscosité et la fermentescibilité (Kristensen et Jensen, 2011 ; Slavin, 2005).

Malgré l'absence de comparaison entre les fibres solubles et insolubles, chacune d'elles ont des effets inhibiteurs sur la prise alimentaire. En effet la plupart des fibres viscosifiantes sont solubles et ont été rapportées comme ayant des effets notables sur la prise. De leurs côtés les fibres insolubles réduisent également la prise énergétique et les scores de faim dans des études cliniques (Hamedani *et al.*, 2009 ; Samra et Anderson, 2007).

2.7.2. Implication de la viscosité dans l'effet anorexigène des fibres

Le pouvoir anorexigène de certaines fibres alimentaires semble dépendre en grande partie de leur pouvoir viscosifiant. L'augmentation de la quantité de fibres viscosifiantes ajoutée à la matrice alimentaire s'accompagne d'une hausse de leur viscosité (**Tableau 3**). Cette augmentation de la viscosité permettrait d'améliorer le pouvoir satiétogène d'une matrice alimentaire.

Tableau 3: Evolution de la viscosité en centipoise (**cP.rpm**) de quelques solutions en fonction de la concentration en fibres (Dikeman *et al.*, 2006).

Substrats (g/100g)	0,5	1	1,5	2
Cellulose (Solka floc)	6	64	96	1,112
Son de maïs	178	542	529	757
Son de riz dégraissé	6	51	69	804
Gomme de guar	962	42,918	77,366	141,606
Gomme de xanthane	6,122	51,845	101,677	124,553
Methylcellulose (Ticacel-42)	169	181	246	1006
Methylcellulose (Ticacel-43)	203	225	3,633	117,103
Son d'avoine	183	546	1,347	1,358
Psyllium	808	1,078	17,036	48,800
Coques de soja	6	121	41	979
son de riz stabilisé	12	27	103	102
Son de blé	6	383	574	508

2.7.2.1. Sollicitation des signaux oro-pharyngés par les fibres viscosifiantes

Le passage oro-pharyngé des aliments qui renferment des fibres viscosifiantes nécessiterait plus de temps et d'efforts de mastication. Cela pourrait contribuer aux signaux de satiété envoyés au système nerveux central (Blundell et Halford, 1994 ; Kristensen et Jensen, 2011). Une étude ayant comparé l'effet de charges liquides, semi liquides et semi-solides, ayant la même densité énergétique et la même composition a montré que plus la vitesse d'ingestion était lente et le temps de mastication dans la cavité buccale important pour les charges plus visqueuses, plus la baisse de la prise alimentaire était importante (Zijlstra *et al.*, 2008). Les fibres, en particulier celles viscosifiantes, pourraient affecter la prise alimentaire en faisant tout d'abord appel à ces mécanismes oro-pharyngés.

2.7.2.2. Modulation des signaux gastriques et de la cinétique digestive par les fibres viscosifiantes

Un autre mécanisme d'action des fibres viscosifiantes, corollaire au précédent, serait la modification des cinétiques digestives. La présence des fibres viscosifiantes dans le bol alimentaire a effectivement pour conséquence le ralentissement du transit gastro- intestinal et de la vidange gastrique (Burton-Freeman, 2000). Plusieurs études l'ont montré (Benini *et al.*, 1995 ; Bergmann *et al.*, 1992 ; Harvey *et al.*, 1973 ; Marciani *et al.*, 2000 ; Wrick *et al.*, 1983), et récemment il a été rapporté qu'une solution de 500 ml contenant 15g d'alginate réduit de 15% la vidange gastrique (Georg Jensen *et al.*, 2012). L'augmentation de la durée du passage du bol alimentaire dans le tractus gastro- intestinal grâce aux fibres viscosifiantes favoriserait le contact entre les nutriments et leurs récepteurs (Burton-Freeman, 2000 ; Howarth *et al.*, 2001). Cela contribuerait à prolonger la production des signaux gastro-intestinaux anorexigènes qui aboutiraient probablement à une augmentation des sensations de satiété ou une diminution de la prise alimentaire et des sensations de faim (Friedman, 1995). Cependant l'effet inverse n'est pas exclu : la présence des fibres viscosifiantes dans le bol alimentaire pourrait potentiellement empêcher la détection des nutriments par leurs récepteurs, bloquant ainsi le déclenchement des signalisations anorexigènes émanant de l'intestin comme la libération des peptides gastro-intestinaux anorexigènes (Karhunen *et al.*, 2010).

Le paramètre le plus déterminant pour les fibres viscosifiantes est l'évolution de leur viscosité dans les milieux digestifs, en particulier dans l'environnement acide dénaturant de l'estomac. Une fibre aussi visqueuse soit elle dans l'étape pré- prandiale, n'affecterait pas la prise alimentaire si elle n'est pas capable de maintenir cette viscosité dans le tractus gastro- intestinal.

Des études utilisant des protocoles qui simulent les conditions gastro-intestinales montrent que certaines fibres, comme la cellulose, la gomme de guar, les sons d'avoine, le psyllium, les sons de riz ou de blé sont capables de maintenir leur viscosité durant un séjour pouvant aller jusqu'à 12 h dans l'estomac (

Tableau 4) et dans l'intestin (**Tableau 5)** (Dikeman *et al.*, 2006). Cette étude comparative met en évidence une capacité significativement plus importante de la gomme de guar à maintenir la viscosité du contenu digestif.

Tableau 4: Evolution de la viscosité (**cP.rpm**) de quelques solutions de fibres alimentaires dans des conditions gastriques simulées (Dikeman *et al.*, 2006).

Substrat	Temps (h)			
	0	2	4	6
Cellulose (Solka floc)	291	285	313	222
Gomme de guar	241,886 ^b	359,576 ^{ab}	870,266 ^a	711,193 ^a
Son d'avoine	588	1,092	739	865
Psyllium	6,479 ^b	16,219 ^{ab}	16,150 ^{ab}	19,939 ^a
son de riz stabilisé	63 ^b	415 ^a	538 ^a	7 ^c
Son de blé	12 ^b	1,147 ^a	642 ^a	658 ^a

Tableau 5: Evolution de la viscosité (**cP.rpm**) de quelques solutions de fibres alimentaires dans des conditions intestinales simulées (Dikeman *et al.*, 2006).

Substrat	Temps (h)						
	0	3	6	9	12	15	18
Cellulose (Solka floc)	202	275	161	137	113	245	170
Gomme de guar	42,266 ^{ab}	46,863 ^{ab}	32,490 ^{ab}	80,204 ^a	35,916 ^{ab}	37,266 ^{ab}	26,928 ^b
Son d'avoine	326 ^b	858 ^a	610 ^{ab}	586 ^{ab}	693 ^a	693 ^a	255 ^b
Psyllium	7,033 ^{ab}	8,795 ^a	3,606 ^b	4,754 ^{ab}	4,966 ^{ab}	4,966 ^{ab}	5,984 ^{ab}
son de riz	328 ^a	101 ^b	95 ^b	60 ^b	13 ^d	13 ^d	54 ^c
Son de blé	151 ^b	128 ^b	131 ^b	418 ^a	413 ^a	413 ^a	246 ^{ab}

2.7.2.3. Libération des peptides gastro- intestinaux par les fibres viscosifiantes

Les fibres viscosifiantes exerceraient un effet inhibiteur sur la prise alimentaire grâce à leur aptitude à augmenter la sécrétion des peptides gastro- intestinaux. Deux hypothèses

expliqueraient comment les fibres viscosifiantes stimulent la libération des peptides gastro-intestinaux :

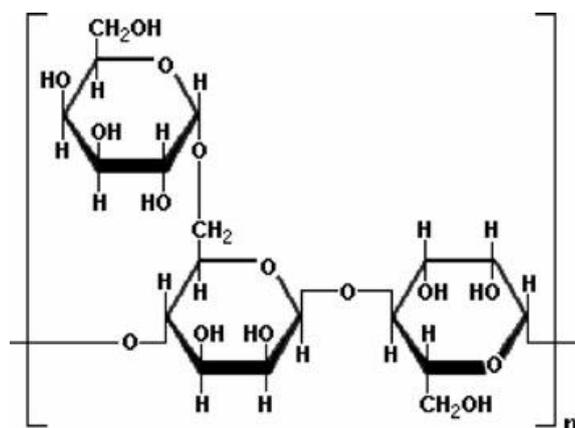
- (i) les fibres viscosifiantes induisent un prolongement du temps de transit gastro-intestinal qui augmenterait également le temps de contact entre les nutriments et les cellules entéro-endocrines intestinales.
- (ii) la métabolisation colique des fibres viscosifiantes libérerait des acides gras à courte chaîne. Ces acides seraient détectés par leurs récepteurs exprimés sur les cellules endocrines et moduleraient la libération des peptides gastro-intestinaux,

Cependant, les fibres viscosifiantes pourraient perturber la libération des peptides gastro-intestinaux. Il a notamment été montré que les fibres viscosifiantes ont induit une faible sécrétion de CCK, de PYY et de GLP-1, ce qui a provoqué une diminution de leur pouvoir anorexigène (Juvonen *et al.*, 2009). Une autre étude utilisant du psyllium en présence de protéines de soja a montré des résultats similaires pour le cas de GLP-1 (Karhunen *et al.*, 2010).

2.7.2.4. Les principales fibres viscosifiantes exerçant des effets notables sur la prise alimentaire

La gomme de guar est l'un des représentants en circulation de cette nouvelle génération de gommes végétales. C'est une plante résistante à la sécheresse, appelé guar, ou groupe haricot (*Cyamopsis tetragonolobus* ou bien *C. psoralioides*), appartenant à la famille des Leguminosae. La plante de guar, d'environ 0,6 m de haut, ressemble à la plante de soja dans son aspect général et dans sa disposition caractéristique des gousses le long de la tige verticale (Chudzikowski, 1971).

La gomme de guar est un galactomannane soluble classé parmi les fibres alimentaires (Trowel *et al.*, 1976). La gomme de guar est un polysaccharide soluble dans l'eau comprenant des chaînes linéaires de mannose liées entre eux par des liaisons $1\beta \rightarrow 4$ et auxquels les unités de galactose sont liés par des liaisons $1\alpha \rightarrow 6$ (**Figure 12**). La gomme de guar est hydrophile et gonfle dans l'eau froide, en formant des dispersions colloïdales visqueuses ou des sols (Khandelwal *et al.*, 2012) avec 5 à 8 fois le pouvoir épaississant de l'amidon (Chawla et Patil, 2010).



Chawla et Patil, 2010.

Figure 12: Structure de la gomme de guar.

La gomme de guar fait partie des fibres disposant d'une propriété anorexigène parmi les plus importantes. Il a été montré que la gomme de guar induit une baisse de 10% de la prise énergétique lorsqu'elle est administrée 30 minutes avant le repas pendant 1 semaine à une dose de 15.5g (Evans et Miller, 1975). Les sensations de faim sont également réduites ou retardées chez les individus en surpoids ayant bu une boisson lactée contenant 2 g de la gomme de guar (Wilmschurst et Crawley, 1980) ou chez les individus ayant reçu 2% de gomme de guar solubilisée dans une boisson contenant 30% de sucre (Lavin et Read, 1995). Une étude récente utilisant une boisson contenant 7.8 g de gomme de guar confirme ces effets (Lyly *et al.*, 2009). Au-delà de sa solubilisation dans un aliment liquide, l'intégration de la gomme de guar dans un aliment semi-solide a également réduit les sensations de faim chez les individus en surpoids (Kovacs *et al.*, 2001). Le maintien de l'effet anorexigène de la gomme de guar dans le temps n'est cependant pas bien connu. En effet, avec une dose de 20 g, une baisse de la prise alimentaire et des scores de faim ont été observées chez les obèses au bout d'une semaine de traitement (Pasman *et al.*, 1997a), alors que pendant une longue durée (14 semaines), aucun effet n'a été observé sur la prise alimentaire même si une perte de poids a été montrée (Pasman *et al.*, 1997b). L'effet anorexigène semble ainsi s'être perdu au cours du temps. Pourtant une autre étude utilisant la même dose (traitement bi-quotidien de 10 g de gomme de guar) pendant une longue durée (10 semaines) a permis une baisse significative des sensations de faim (Krotkiewski, 1984). D'autre part, la viscosité de la gomme de guar est tellement forte que cela rend difficile son adjonction dans un aliment. Une alternative pour contourner cette contrainte est de l'hydrolyser partiellement. Plusieurs dérivés de la gomme de guar sont actuellement disponibles. Cela soulève un questionnement sur l'équivalence du pouvoir satietogène de la gomme de guar native et celle hydrolysée. Il semble en effet que la perte de viscosité suite à une

hydrolyse partielle expliquerait l'absence d'effet satietogène de la gomme de guar partiellement hydrolysée (Heini *et al.*, 1998). A la différence de l'alginate dont la viscosité se développe principalement dans le milieu acide du tractus gastro- intestinal, la viscosité de la gomme de guar est obtenue au bout d'une dizaine de minutes après solubilisation. Cette viscosité est maintenue dans le tractus digestif. Par ailleurs, une interaction entre les fibres et les lipides de l'encas support est suspectée puisqu'une soupe riche en lipides et supplémentée en gomme de guar a retardé la vidange gastrique comparativement à une soupe ayant une teneur faible en lipides mais contenant la même dose de guar, même si les sensations de satiété et de faim n'ont pas été affectées (French et Read, 1994).

L'alginate, un saccharide polyuronique (un hydrocolloïde), peut être isolé à partir des parois cellulaires des nombre d'espèces d'algues brunes. Il est également produit de manière extracellulaire par certaines bactéries (Stokke *et al.*, 2000), comprenant jusqu'à 40% de la matière sèche totale. Etant d'une famille de copolymères binaires non ramifiés, l'alginate est constitué de copolymères de 2 sucres monomères (acide β -D-mannuronique et acide α -D-guluronique) qui sont liées par des liaisons (1,4) (**Figure 13**) (Brownlee *et al.*, 2005). L'alginate peut être facilement modifié par des réactions chimiques et physiques pour obtenir des dérivés ayant des structures différentes, ce qui modifie leurs propriétés, fonctions et applications. Le réglage de la structure et des propriétés telles que la biodégradabilité, la résistance mécanique, la propriété de gélification et de l'affinité des cellules peut être réalisée par combinaison avec d'autres biomatériaux, l'immobilisation de ligands spécifiques tels que les peptides et les molécules de sucre, et une réticulation physique ou chimique (Sun et Tan, 2013). Les alginates commerciaux sont principalement produits à partir de *Laminaria hyperboréen*, *Macrocystis pyrifera*, *Laminaria digitata*, *Acsophyllum noueux*, *Laminaria japonica*, *Eclonia maxima*, *Nigrescens lessonia*, *Durvillea antarctique*, et *Sargassum spp*. L'alginate est largement utilisé dans l'industrie alimentaire en tant que stabilisant dans des produits de boulangerie, la crème glacée, la crème, les mélanges à gâteau, les crèmes glacées, et dans la fabrication de la bière (Brownlee *et al.*, 2005).

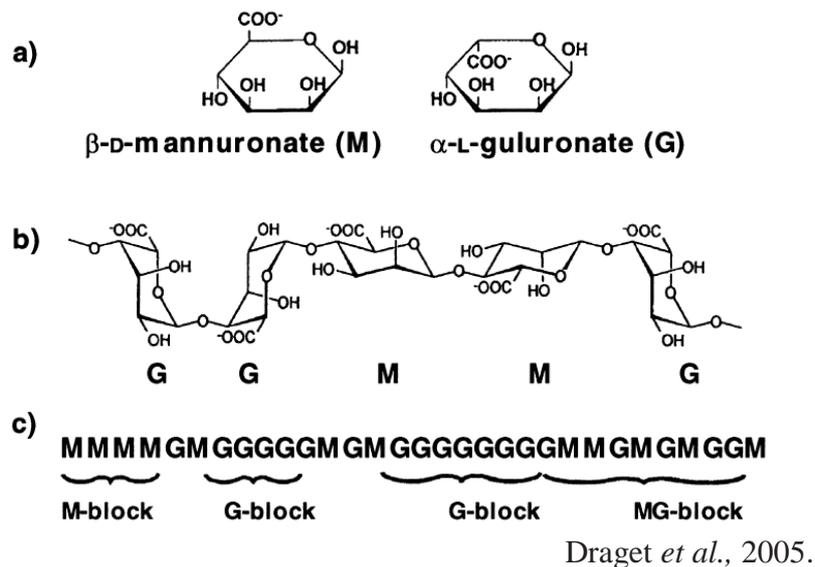
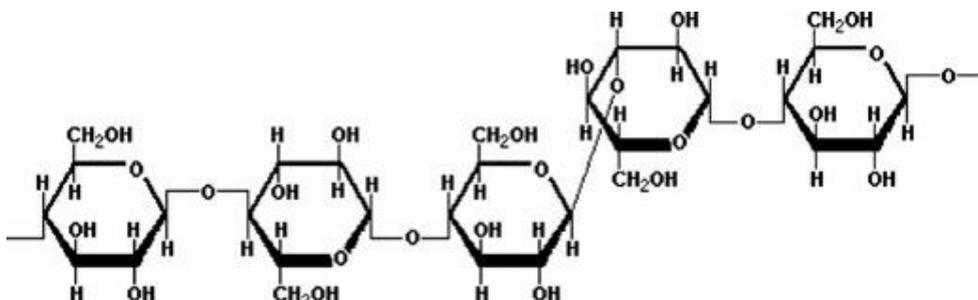


Figure 13: Caractéristiques structurales d'alginate.

a) monomères d'alginate, b) chaîne conformation, c) placement d'un bloc.

L'alginate forme un gel visqueux dans l'environnement acide de l'estomac. Une faible concentration d'alginate serait efficace pour affecter le comportement alimentaire. Une solution lactée au goût sucré supplémentée avec 1% d'alginate a augmenté les sensations de plénitude au bout de 1h45, et réduit les sensations de faim au bout de 4h après ingestion comparativement au contrôle chez des individus normaux (Hoad *et al.*, 2004). Cette dose serait le minimum ayant la capacité de moduler la prise alimentaire (Peters et Mela, 2008). L'alginate aurait un effet satiétogène plus important comparé aux protéines, ces dernières étant considérées comme le macronutriment le plus satiétogène. Effectivement, une solution contenant de l'alginate mais ayant une teneur faible en protéines (protéines du lactosérum) exerce un effet inhibiteur sur la faim significativement plus important au bout de 4h comparée à une solution contenant plus de protéines (protéines du lactosérum) mais sans alginate chez des individus de poids normal (Solah *et al.*, 2010). Les diminutions de la prise alimentaire et des sensations de faim, l'augmentation des scores de satiété suite à la consommation d'une solution contenant de l'alginate par des individus de poids normal, confirment les qualités anorexigéniques de l'alginate (Georg Jensen *et al.*, 2012). Une étude faite par Odunsi *et al.*, (2010) suggère que l'alginate n'affecterait pas la prise alimentaire chez les individus en surpoids ou obèses puisque des capsules d'alginate (total consommé à chaque prise: 1.2g) données à 48 volontaires pendant 10 jours n'a montré aucune influence sur la vidange gastrique, les scores de satiété/faim, la prise énergétique et la teneur plasmatique des peptides gastro-intestinaux (ghréline, CCK, GLP-1, PYY).

Le β -glucan est un polymère de D-glucose lié par des ponts β -glucosidique (**Figure 14**) (Kristensen et Jensen, 2011). Le β -glucan possède des propriétés viscosifiantes. Le β -glucan est retrouvé dans la cellulose des plantes, dans les sons de céréales en particulier de l'avoine et l'orge. Dans une étude clinique, 3g de β -glucan ajouté au pain et consommé au petit-déjeuner a réduit de 19% la prise énergétique au repas suivant, diminué les sensations de faim et augmenté les sensations de satiété et de plénitude. Tous ces résultats ont concordé avec une baisse de 23% de la concentration de l'hormone orexigène, la ghréline et une hausse de 16% de celle de l'hormone anorexigène PYY (Vitaglione *et al.*, 2009). Une autre étude rapporte cependant que comparativement à une solution sans fibres, une solution contenant du β -glucan d'avoine n'affecte pas les sensations de satiété même si elle a augmenté les sensations de plénitude (Lyly *et al.*, 2009). Une autre étude a également rapporté l'absence d'effet sur la vidange gastrique et les sensations de faim/ satiété de cette fibre lorsqu'elle est intégrée dans des céréales de petit-déjeuner de type muesli (Hlebowicz *et al.*, 2008a). Une synergie avec une fibre fermentescible comme le fructo-oligosaccharide a également été testée mais aucun résultat significatif n'a été observé (Peters *et al.*, 2009).



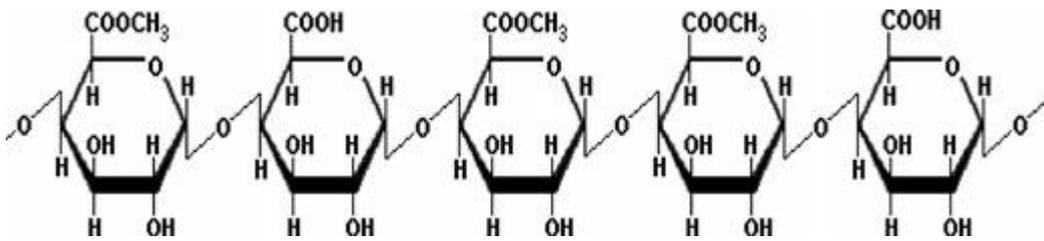
Chawla et Patil, 2010.

Figure 14 : Structure du β -glucan.

Les pectines, en particulier celles qui sont disponibles dans le commerce, sont extraites à partir des agrumes essentiellement. Elles sont constituées de l'ester méthylique de l'acide polygalacturonique, structurellement constitué de chaînes de 300 à 1000 fragments d'acide galacturonique, en plus des sucres neutres tels que le L-rhamnose, le D-galactose, et des unités L-arabinose joints ensemble pour former une chaîne linéaire avec des liens $1\alpha \rightarrow 4$ (**Figure 15**) (Fernandez, 2001).

Elles ont une forte propriété gélifiante et peuvent ainsi augmenter la viscosité de certains aliments. Comparativement à la cellulose, la pectine réduit la vidange gastrique de deux fois

après un petit déjeuner standard (Schwartz *et al.*, 1982). Cette vidange gastrique semble être à l'origine de l'augmentation des sensations de satiété perçues après une ingestion de charge contenant de la pectine (Di Lorenzo *et al.*, 1988). Il a également été montré que 5g de pectine ajoutées à 448 mL de jus d'orange a permis de générer un effet satiétogène comparativement à la boisson témoin, et cela jusqu'à 4h après l'administration. L'utilisation d'une dose équivalente [8g] confirme l'effet de la pectine sur la satiété (Perrigue *et al.*, 2010). D'autres doses de pectine ont été testées mais aucune différence n'a été révélée (Tiwary *et al.*, 1997).



Chawal et Patil, 2010.

Figure 15: Structure de molécule de pectine.

Le psyllium est une fibre visqueuse extraite à partir des graines de «plantain d'index». Cette fibre soluble maintiendrait sa viscosité jusqu'au colon alors que d'autres fibres visqueuses y seraient fermentées (Fischer *et al.*, 2004 ; Slavin et Green, 2007). Cette propriété pourrait faire durer le plus longtemps possible le transit intestinal. Chez des individus en bonne santé, 10.8g de psyllium ont contribué à ralentir significativement la vidange gastrique, à augmenter les sensations de satiété et à réduire les sensations de faim (Bergmann *et al.*, 1992). D'autres études confirment ces résultats puisque le psyllium a, soit affecté les sensations de faim ou satiété, soit réduit la prise alimentaire (Cybulski *et al.*, 1992 ; Delargy *et al.*, 1997 ; Rigaud *et al.*, 1998 ; Turnbull et Thomas, 1995). Ces effets pourraient être dus à une forte sécrétion des peptides gastro- intestinaux puisqu'il a été récemment montré qu'un aliment enrichi en psyllium avait induit une forte libération plasmatique de PYY et de GLP-1 (Karhunen *et al.*, 2010).

2.7.3. Implication de la fermentescibilité dans l'effet anorexigène des fibres

2.7.3.1. Production d'AGCC et sécrétion des peptides gastro-intestinaux par les fibres fermentescibles

Les influences des fibres sur la prise alimentaire peuvent être dues à leurs dérivés issus de la fermentation colique comme les acides gras à courte chaîne. En effet, ces derniers sont détectés au niveau intestinal par les récepteurs FFA2R et FFA3R dans le tractus gastro-intestinal (Karaki *et al.*, 2006 ; Tazoe *et al.*, 2009). Ces récepteurs sont notamment co-exprimés avec le PYY dans les cellules entéro-endocrines de type L (Tazoe *et al.*, 2009). Cela suggère que ces acides gras à courte chaîne pourraient stimuler la sécrétion des peptides gastro-intestinaux anorexigènes, au moins pour le cas de PYY. Il a été montré que la sécrétion de PYY est fortement réduite chez les animaux déficients en FFA3R, qui sont donc incapables de détecter la présence des acides gras à courte chaîne (Samuel *et al.*, 2008).

Etant donné que les acides gras à courte chaîne semblent activer le processus de contrôle de la prise alimentaire via les récepteurs intestinaux, il serait intéressant de savoir si les fibres fermentescibles, qui en sont la source, sont plus satiétogènes que celles non-fermentescibles. Peu d'études comparatives sont disponibles pour y répondre, et le choix entre le type de fibre fermentescible à comparer avec autre fibre non-fermentescible est difficile. La seule comparaison disponible, quoiqu'elle demande plus de confirmation, est en désaccord avec ceci puisque une fibre non-fermentescible, notamment la méthylcellulose a généré des sensations de satiété plus marquées qu'une fibre fermentescible composée d'une mixture de pectines et de β -glucan (Howarth *et al.*, 2003).

Le rôle satiétogène des AGCC a été étudié (Darzi *et al.*, 2011). Il a été montré que l'acétate et le propionate, étaient satiétogènes de manière dose-dépendante, lorsqu'ils sont apportés par voie orale, (Hlebowicz *et al.*, 2008b ; Liljeberg et Bjorck, 1996 ; Liljeberg *et al.*, 1995 ; Ostman *et al.*, 2005). D'autres études rapportent cependant une absence d'effets sur la satiété de ces acides gras (Darzi *et al.*, 2011 ; Frost *et al.*, 2003 ; Mettler *et al.*, 2009). Toutes ces études ont cependant utilisé la voie d'administration oro-pharyngée et ne permettent pas d'expliquer le rôle des AGCC produits dans le colon après fermentation des fibres. En effet AGCC tels que l'acide acétique, principal constituant du vinaigre, ont un goût acide qui peut inhiber la prise alimentaire sans passer par les mécanismes de satiété générés au niveau gastro-intestinal. D'autre part, la plupart, ou potentiellement toutes les fibres demeurent plus ou moins fermentescibles mais le différentiel résiderait dans la cinétique de production des AGCC.

2.7.3.2. Modulation du microbiote intestinal par les fibres fermentescibles

Une voie par laquelle les fibres fermentescibles influenceraient la prise alimentaire serait leur capacité à favoriser le développement d'un genre/ souche de microorganisme particulier dans le colon. Deux phyla, en l'occurrence les *Bacteroidetes* et les *Firmicutes*, qui sont prédominants dans le microbiote colique ont des effets divergents sur le poids corporel et potentiellement sur la prise alimentaire. Chez les animaux obèses, le phylum Firmicutes est dominant et la population de *Bacteroidetes* est 50% plus faible comparativement aux animaux de poids normal (Ley *et al.*, 2005). Ces observations sont retrouvées chez l'homme puisque les obèses ont moins de *Bacteroidetes* que les individus de poids normal, et de manière plus intéressante la perte de poids s'accompagne d'une augmentation de la densité colique des *Bacteroidetes* (Ley *et al.*, 2006). Le changement vers un régime obésogène, de type hyperlipidique par exemple, augmente très rapidement (en 24h) le nombre de *Firmicutes* dans le colon (Hildebrandt *et al.*, 2009 ; Turnbaugh *et al.*, 2009). Ceci supporte l'hypothèse que l'obésité a une dimension microbiologique et que potentiellement les microorganismes coliques pourraient influencer la prise alimentaire. Cela suggère également que moduler cette microflore en favorisant les souches potentiellement «bénéfiques» comme les *Bacteroidetes*, pourrait contribuer à la perte, ou au blocage de la prise de poids. Les fibres fermentescibles comme les oligosaccharides permettraient le développement de ces microbiotes et aideraient ainsi au contrôle du poids et de la prise alimentaire (Dewulf *et al.*, 2013).

2.7.3.2.1. Cas d'un modèle de fibre fermentescible : l'oligofructose (fructo-oligosaccharides)

L'*oligofructose (FOS)* fait partie des oligosaccharides ou polymères de glucides dont le nombre de monomère est compris entre 2 à 10 (Roberfroid *et al.*, 2010). La composition chimique d'oligofructose est notée F_n , indiquant n unités de fructose liées par des liens β (2-1). Les molécules avec la structure GF_n (glycosyle+n fructosyle) sont aussi couramment considérées comme fructooligosaccharides. Le degré de polymérisation peut aller à 10 ou 20 (Cho, 1999). Compte tenu de leur faible longueur de chaîne, ce groupe de glucides serait fortement fermentescible car la mobilisation des monosaccharides à partir du FOS serait plus rapide. Ces monomères constituent la seule forme de glucide métabolisable par le microbiote. Ces oligosaccharides sont constitués de polymères de fructose ou fructan dont l'effet modulateur sur le microbiote colique est le plus caractérisé. Ils sont même considérés comme étant des prébiotiques (Roberfroid *et al.*, 2010). Les prébiotiques sont des constituants alimentaires qui

favorisent la croissance ou l'activité de certains genres ou souches de microbiote intestinal. Les oligosaccharides favorisent le développement colique d'une souche de microbiote particulière, notamment les *Bifidobacterium* du phylum Bacteroidetes (Kolida *et al.*, 2002) dont l'augmentation du nombre est associé à une perte de poids ou au phénotype maigre. L'influence de ces fibres, en particulier du FOS sur la composition corporelle a été argumentée par l'étude dans laquelle des rats sous régime hyper- lipidique étaient incapables d'augmenter leur poids corporel lorsque le régime est supplémenté à 10% en FOS (Cani *et al.*, 2005). Malgré une étude contradictoire (Peters *et al.*, 2009), il apparaît que ces effets seraient expliqués par le pouvoir satiétogène du FOS. Effectivement, la prise énergétique était réduite et l'expression du peptide anorexigène GLP-1 était augmentée suite à l'apport en FOS (Cani *et al.*, 2005). Les études réalisées chez l'homme consolident ces résultats en montrant que la consommation journalière de 8g de FOS pendant 2 semaines réduit la prise énergétique au petit-déjeuner et au déjeuner ainsi que pour la totalité de la journée (baisse de 5%). Cette consommation régulière de FOS diminue également les sensations de faim et le désir de manger au diner et augmente les sensations de satiété au petit-déjeuner et au diner comparativement à un autre carbohydrate complexe comme la dextrine maltose (Cani *et al.*, 2006).

2.7.4. Libération des peptides gastro- intestinaux en réponse aux fibres

L'inhibition de la prise alimentaire par les fibres serait en partie due à leurs aptitudes à libérer les peptides gastro-intestinaux. Cependant, les études mécanistiques montrant l'implication directe de ces peptides dans l'effet anorexigène des fibres font défaut. D'autre part, il n'est pas clairement établi par quel(s) mécanisme(s) les fibres permettent une libération des peptides gastro- intestinaux, notamment par un effet direct ou plutôt par l'intermédiaire de ses dérivés métaboliques coliques. Les études disponibles et étayées dans ce paragraphe rapportent essentiellement l'effet de l'ingestion des fibres sur la variation de la teneur plasmatique de ces peptides.

2.7.4.1. La sécrétion de la CCK en réponse aux fibres

Plusieurs études ayant investigué l'effet satiétogène des fibres ont dosé les teneurs plasmatiques de la CCK. La gomme de guar hydrolysée à raison de 20g administrée à des patientes obèses pendant 3 jours non-successifs a significativement stimulé la sécrétion de la CCK après 15 min puis 2h après l'administration (Heini *et al.*, 1998). Une autre étude utilisant le β -glucan a mis en évidence un effet prolongé (jusqu'à 6h) sur la libération plasmatique de la CCK (Bourdon *et al.*, 1999). Les aliments naturellement riches en fibres comme les haricots

favorisent également la libération de la CCK (Bourdon *et al.*, 2001). Une étude comparative a montré que les fibres faiblement visqueuses comme les sons d'avoine hydrolysés ont un plus fort effet stimulateur sur la libération de la CCK comparées aux fibres visqueuses de même nature (Juvonen *et al.*, 2009). Cela suggère que la viscosité des fibres n'est pas déterminante dans la libération de la CCK. Cette même étude montre que la sécrétion de la CCK est indépendante de la variation des cinétiques digestives (comme la vidange gastrique).

2.7.4.2. La sécrétion du GLP-1 en réponse aux fibres

Les fibres sont des glucides, qui à ce titre peuvent avoir des effets marqués sur la libération du GLP-1 comparativement à d'autres macronutriments. Cela est notamment confirmé par une étude qui montre que l'amidon résistant stimulerait la libération du GLP-1 tout au long de la journée comparativement à l'amidon de maïs (Zhou *et al.*, 2008). Dans une autre étude, la gomme de guar, une fibre à la fois viscosifiante et assez complexe, a permis une libération plus importante de GLP-1 jusqu'à 1h après administration à la fois chez les individus normaux et chez les obèses comparativement à un petit-déjeuner standard (Adam et Westerterp-Plantenga, 2005). Cette dernière étude semble indiquer que les fibres auraient les mêmes aptitudes que les glucides simples à libérer le GLP-1. Cependant ces résultats sont à prendre avec précaution puisque le galactose (glucide simple) a été associé à la gomme de guar dans la dernière étude. La complexité structurale des fibres retarderait la libération de GLP-1. La libération des glucides simples par hydrolyse et la production d'acides gras à courte chaîne qui sont des facteurs favorisant la libération du GLP-1 seraient retardées chez ces fibres (Tolhurst *et al.*, 2012). Cela suppose que les fibres auraient peu d'effets, au moins à court-terme (4h après administration) sur la libération de GLP-1. Plusieurs études supportent cette hypothèse. L'amidon résistant a un effet moindre sur la libération de GLP-1 comparativement à l'amidon (Raben *et al.*, 1994b). Le psyllium combiné aux protéines de soja ne modifie pas la teneur plasmatique en GLP-1 (Karhunen *et al.*, 2008). De la même manière, une dose plus faible en fibres (1.7g de psyllium ajouté à une pâte) (Frost *et al.*, 2003), et l'utilisation d'aliments naturellement riches en fibres comme le petit pois (Raben *et al.*, 1994a) n'ont pas induit une variation de la teneur plasmatique en GLP-1.

2.7.4.3. La sécrétion du PYY en réponse aux fibres

Les cellules entéro-endocrines de type L qui sécrètent le PYY semblent être sensibles aux stimulations des fibres. Comparativement aux rats ayant reçu de l'amidon de maïs, la teneur plasmatique en PYY des animaux traités avec un régime riche en amidon résistant est 500 à 800

fois plus importante tout au long de la journée (Zhou *et al.*, 2008). La supplémentation d'un repas avec 23g de psyllium a induit une augmentation prolongée de la teneur circulante en PYY chez l'homme (Karhunen *et al.*, 2008). Un effet différentiel entre les sources de fibres est suggéré d'après les travaux qui ont montré que les sons d'avoine (13.5g) induisent une augmentation de la libération de PYY comparés aux sons de blé (Weickert *et al.*, 2006). Le manque d'influence des sons de blé sur le PYY a été confirmé (Karhunen *et al.*, 2008). Les travaux de Zhou suggèrent une importance des acides gras à courte chaîne dans la libération de PYY induite par les fibres (Zhou *et al.*, 2008). Autrement dit, c'est la détection des acides gras par leurs récepteurs FFA2R et FFA3R, co-exprimés avec PYY dans les cellules entéroendocrines (Tazoe *et al.*, 2009) qui permettrait aux fibres de stimuler la libération de PYY. L'effet différentiel entre les diverses fibres sur la libération de PYY s'expliquerait ainsi par leurs aptitudes à produire des acides gras à courte chaîne en quantité assez importante et dans un temps relativement court (<24h).

2.7.4.4. La sécrétion de ghréline en réponse aux fibres

Il est supposé que la supplémentation des encas avec des fibres contribuerait à la diminution post- prandiale de la teneur en ghréline. La consommation de 4g d'une solution non-calorique de psyllium diminue la teneur plasmatique post- prandiale en ghréline chez des individus normaux, et cela de la même manière qu'un petit-déjeuner qui apporte 585 kcal (Nedvidkova *et al.*, 2003). Une autre étude confirme ceci en montrant que l'ajout de 5, 10 et 20g de fibre de caroube dans un encas liquide a diminué la teneur en ghréline. Un effet dose- réponse n'a cependant pas été observé (Gruendel *et al.*, 2006). Ces études soutiennent la capacité de certaines fibres à moduler la libération de la ghréline, mais elles permettent surtout de comprendre que ces fibres ne disposent pas d'effet supérieur au comparativement aux autres aliments sur cette fonction. D'autres études ont cependant montré des effets contradictoires (Erdmann *et al.*, 2003 ; Mohlig *et al.*, 2005 ; Weickert *et al.*, 2006) qui pourraient être expliqués par la faible densité énergétique des fibres et par le fait que l'augmentation de la distension gastrique induite par les fibres n'affectent pas la libération de la ghréline (Williams *et al.*, 2003).

2.8. Palatabilité des fibres et contrôle non homéostatique de la prise alimentaire

Les fibres alimentaires, à cause de leur complexité, mais aussi potentiellement d'autres facteurs, ne disposent pas d'une palatabilité attrayante. Les glucides complexes comme l'amidon ont une palatabilité très faible comparés aux glucides simples (fructose) ou aux disaccharides (saccharose). Dans les aliments actuellement disponibles, l'amidon est souvent en mélange avec

des facteurs sapides comme les composés sucrants (disaccharide, édulcorant,...) ou salés (chlorure de sodium) pour combler leur manque de palatabilité. Etant donné que l'amidon, glucide complexe mais digestible donc apte à libérer des glucides simples sapides, est considéré comme peu palatable, il est alors admis que les fibres alimentaires, complexes et peu digestibles, soient aussi considérés comme faiblement palatables. L'effet hypophagique des fibres pourrait être en partie lié à leur faible palatabilité qui inhiberait potentiellement le contrôle non-homéostatique de la prise alimentaire via une baisse de l'activité neuronale au niveau du circuit mésolimbique et striatal de la récompense. A priori, aucune donnée ne permet d'argumenter cette hypothèse. La seule étude disponible a évalué le plaisir associé à la consommation d'aliments enrichis en fibre sans étudier les conséquences sur les structures centrales. Il en a découlé que les fibres, sans propriétés satiétogènes, ne modifieraient pas la palatabilité des aliments vecteurs (Touyarou *et al.*, 2011). Cela semble renforcer la supposition qu'aux doses montrant un effet anorexigène, les fibres réduiraient la palatabilité de l'aliment/repas vecteur.

2.9. Interaction des fibres avec les autres macronutriments

Le devenir du pouvoir anorexigène des fibres alimentaires en présence d'autres macronutriments énergétiques (lipides, protéines) est très peu étudié et est par conséquent mal connu. Les matrices ou aliments vecteurs dans lesquels les fibres alimentaires sont intégrées varient énormément d'une étude à l'autre. Connaître l'évolution de cette propriété est pourtant déterminant pour optimiser les conditions dans lesquelles les fibres vont être administrées pour avoir le meilleur effet satiétogène possible.

Néanmoins une étude a montré que dans une matrice standard, les fibres viscosifiantes exercent un effet satiétogène avéré. Récemment, il a été montré que la consommation pendant deux semaines d'une collation contenant des protéines de lactosérum combinés avec du polydextrose diminue plus la prise énergétique chez l'homme que la consommation d'une charge équivalente isocalorique sans pour autant qu'il y ait une quantification d'un potentiel effet synergique des deux nutriments (Astbury *et al.*, 2014). Par contre, lorsque la quantité de protéines contenue dans la matrice est revue à la hausse, les fibres viscosifiantes n'ont pas modifié les scores de satiété ni de faim et cela concomitamment à une moindre sécrétion des peptides gastro-intestinaux anorexigènes, en particulier le GLP-1 (Karhunen *et al.*, 2010). Cela suggère que les propriétés anorexigènes des fibres alimentaires, au moins celles viscosifiantes, seraient influencées par la présence des protéines dans la matrice. Une autre étude utilisant un autre type de fibre (alginate) et de protéines (protéines du lactosérum) aurait pu confirmer cette observation mais le groupe enrichi en fibres et en protéines a manqué (Solah *et al.*, 2010). Une

étude réalisée chez le chien a cependant rapporté des résultats contradictoires en montrant un effet synergique entre les protéines et les fibres sur leur pouvoir anorexigène (Weber *et al.*, 2007). Ainsi, les données actuellement disponibles ne permettent pas de discerner le comportement réel des fibres en milieu hyper-protéiné.

Pour le cas des lipides, les acides gras à longue chaîne auraient des effets satiétogènes plus marqués lorsqu'ils sont apportés directement dans le duodénum ou l'iléon (Dailey *et al.*, 2010 ; Maljaars *et al.*, 2008). Il a ainsi été supposé que l'association des lipides aux fibres viscosifiantes les protégerait tout au long du tractus gastro- intestinal et augmenterait leur temps de contact avec leurs récepteurs au niveau de l'intestin distal. Les lipides pourraient ainsi acquérir un meilleur statut satiétogène en présence de fibres viscosifiantes (Burton-Freeman, 2000). Une étude est concordante avec cette hypothèse puisque la gomme de guar a ralenti la vidange gastrique et l'apparition des sensations de faim lorsqu'elle est intégrée dans une matrice hyper-lipidique (French et Read, 1994). Enfin, il a été montré que les propriétés satiétogènes d'une charge contenant un mélange gomme de guar et de FOS dans un milieu aqueux ou une émulsion lipidique avaient les mêmes effets sur la dépression de la prise alimentaire à court terme (Rasoamanana *et al.*, 2012). D'autres études sont cependant requises pour mieux caractériser ces évolutions des propriétés anorexigènes des fibres en présence d'autres macronutriments.

3. TRAVAUX PERSONNELS

3.1. MATERIELS ET METHODES

3.1.1. Les animaux

Les animaux sont originaires de Harlan Laboratories (Inc., Horst, Pays-Bas). Pour la première étude des souris mâles C57BL/6J âgées de 8 semaines avec un poids variant entre 20-25 g ont été utilisées. Pour les autres études, des rats mâles *Wistar Han* âgés de 8 semaines avec un poids corporel compris entre 180 et 200g ont été utilisés.

Une période minimale d'une semaine d'habituation à leur nouvel environnement est fixée avant tout début d'expérimentation. Les animaux sont installés individuellement dans des cages en plexiglas. La température est de $22 \pm 1^\circ\text{C}$ et le cycle lumineux est inversé de 21h30 au 9h30 cycle nuit et de 9h30 à 21h30 cycle jour jour sauf pour les expériences 2 et 3 (voir les expériences ci-dessous). L'eau est fournie *ad-libitum*.

Toutes les expériences ont été approuvées par le comité d'éthique du centre INRA de Jouy-en-Josas (COMETHEA N°11-004, 11-005, 11-006, 11-007, 12-104 et SBEA 2014-3 Jouy-en-Josas, France).

3.1.2. Les régimes

Dès l'arrivée des animaux et durant la période d'habituation, les animaux reçoivent un régime standard sous forme de croquette (Scientific Animal Food Engineering). Il est constitué de 16,1% de protéines, 3,1% lipides, 59,9% glucides, 5,1% minéraux, 11,9% humidité et de 3,9% fibres.

Les régimes ont été soit préparés au niveau de l'unité de préparation des aliments expérimentaux (UPAE, INRA, Jouy-en-Josas), soit à l'animalerie quand il s'agissait de petites quantités.

Le régime expérimental principalement utilisé est le régime modifié AIN 93M normoprotéique (NP, **Tableau 6**) (en énergie 10% de lipides, 14% de protéines, 76% de glucides) (Darcel *et al.*, 2005 ; Rasoamanana *et al.*, 2012).

Tableau 6: Composition des régimes normolipidiques enrichis en FOS et protéines.

Régimes				
Ingrédients (g/kg)	NP	NPFOS	HP	HPFOS
Protéine de lait	140	140	530	530
amidon	622,4	536,4	287	201
Saccharose	100,3	86,3	45,7	31,7
huile soja	40	40	40	40
saindoux	/	/	/	/
Sels Minéraux	35	35	35	35
Vitamines	10	10	10	10
Fibre FOS*	/	100	/	100
cellulose	50	50	50	50
choline	2,3	2,3	2,3	2,3
Total	1000	1000	1000	1000
Energie %				
Protéines	14	16	54,6	60,8
Glucides	74	71	34	26
Lipides	10	12	10	12
Energie (KJ/g)	14,57	13,08	14,63	13,14

*Les fibres (FOS) ne fournissent pas d'énergie.

Les régimes expérimentaux spécifiques sont détaillés dans les paragraphes décrivant les protocoles. Les sels minéraux et vitamines sont identiques pour tous les régimes expérimentaux.

3.1.3. Protocoles expérimentaux

3.1.3.1. Expérience 1 : Etude de l'effet d'ingestion d'un petit repas de fibre alimentaire sur la prise alimentaire et le tissu adipeux chez la souris pendant 3 semaines.

Les animaux (6-7 souris par groupes) ont eu accès à l'aliment pendant la période nuit de 9h30 à 18h. Les souris ont été nourries avec un petit repas enrichis en fibres entre 9:30-10:00 puis ont eu libre accès à un régime modifié AIN 93M normoprotéique (NP) (**Tableau 6**) de 11h à 18h. Les animaux ont été répartis en 4 groupes d'un poids moyen homogène: C (groupe témoin

NP), FOS (oligofructose), GG (gomme de guar) ou AL (Alginate). La durée de cette étude est de 3 semaines.

Des précharges enrichies en fibres ont été préparées et données chaque matin pendant les 3 semaines d'expérimentation. Chaque petit repas contenait 32 mg (5,02 kJ ou 1,2 kcal) de fibres alimentaires FOS, ou AL (Sigma-Aldrich) mélangés avec le régime NP. La précharge contenant GG étant très visqueuse et moins acceptée par les souris à une dose de 32 mg, la dose a été réduite à 13 mg (5,02 kJ (ou 1,2 kcal)) (**Tableau 7**). Les petits repas ont été donnés à des souris sous une forme solide en libre-alimentation.

Tableau 7: Composition des petits repas.

	C	FOS	GG	AL
Régimes (mg)				
Régime NP ¹	344	344	344	344
FOS ²	/	32	/	/
AL ²	/	/	/	32
GG ²	/	/	13	/
Eau	186	186	186	186
Poids total	530	562	543	562
Energie (KJ)	5,02	5,02	5,02	5,02

¹L'énergie du régime P14 est de 14,6 KJ/g.

²Les fibres ne fournissent pas d'énergie.

La prise alimentaire, le poids corporel et l'adiposité ont été contrôlés chaque semaine. La structure du repas a été analysée à la fin de la période d'étude 3 semaines. Nous avons également mesuré l'expression des ARNm dans l'hypothalamus codant les gènes POMC/CART, NPY/AgRP et MC4R à la fin de 3 semaines de la période d'étude.

3.1.3.2. Expérience 2 : Etude à court terme de l'effet de 5% des fibres sur le poids et la prise alimentaire chez le rat

Après la période d'habituation d'une semaine, les rats ont été répartis en 4 groupes (6 rats par groupe). Puis, ils ont été nourris avec le régime NP enrichi avec 5% de fibres (Sigma-Aldrich) pendant 7 jours. Les animaux ont été répartis en quatre groupes d'un poids moyen homogène et nourris de 17h30 à 9h30 (16h) : T (témoins nourris avec le régime NP), 5%GG (5% de gomme de guar), 5%FOS (5 % oligofructose) et 5%AL (5% alginate) (**Tableau 8**).

La prise alimentaire et le poids corporel ont été contrôlés chaque jour pendant la période de l'étude.

Tableau 8: Composition des régimes à base de 5% de fibres.

Composition (g/kg)	NP	5%GG	5%AL	5%FOS
Régime NP ¹	1000	950	950	950
GG ²	/	50	/	/
AL ²	/	/	50	/
FOS ²	/	/	/	50
Total	1000	1000	1000	1000
Energie (KJ/g)	14,6	14,6	14,6	14,6

¹ Régime NP : 14,6 KJ/g.

² Les fibres ne fournissent pas d'énergie.

3.1.3.3. Expérience 3 : Etude à court terme de l'effet de 10% des fibres sur le poids et la prise alimentaire chez le rat

Les rats de l'expérience 2 ont été remis en régime NP (10% de lipides, 14% de protéines, 76% de glucides) pendant une semaine (« wash-out »). Après 7 jours, les rats ont été répartis en 4 groupes d'un poids moyen homogène (6 rats par groupes) et ont reçu un régime NP enrichis en 10% de fibres (Sigma-Aldrich) pendant une semaine. Les animaux ont été répartis en 4 groupes et nourris de 17h30 à 9h30 (16h): T (témoins nourris avec le régime NP), 10%GG (10% de gomme de guar), 10%FOS (10 % oligofructose) et 10%AL (10% d'alginate) (**Tableau 9**). Les animaux ont libre accès à l'alimentation.

La prise alimentaire et le poids corporel ont été contrôlés chaque jour pendant la période de l'étude.

Tableau 9: Composition des régimes à base de 10% de fibres.

Composition (g/kg)	NP	10%GG	10%AL	10%FOS
Régime NP ¹	1000	900	900	900
GG ²	/	100	/	/
AL ²	/	/	100	/
FOS ²	/	/	/	100
Total	1000	1000	1000	1000
Energie (KJ/g)	14,6	14,6	14,6	14,6

¹ Régime NP : 14,6 KJ/g.

²Les fibres ne fournissent pas d'énergie.

3.1.3.4. Expérience 4 : Etude à court terme de la combinaison des fibres sur la prise alimentaire et la composition corporelle chez le rat

Les rats de l'expérience 3 ont été remis en régime NP (10% de lipides, 14% de protéines, 76% de glucides) pendant une semaine (« wash-out »). Après 7 jours, les rats ont été répartis en 4 groupes d'un poids moyen homogène (6 rats par groupes) : T (témoin nourris avec le régime NP), 10%GG, 10%FOS et 5%GG5%FOS (**Tableau 10**). Les animaux ont été nourris de 9h30 à 17h30 (8h) pendant 2 semaines avec des régimes NP plus 10% de fibres (Sigma-Aldrich).

La prise alimentaire et le poids corporel ont été contrôlés chaque jour pendant la période de l'étude. L'adiposité a été mesurée par pesée du tissu adipeux après euthanasie. Les dosages biochimiques (glucose et triglycérides) ont été effectués après la récupération du plasma sanguin.

Tableau 10: Composition des régimes à base de 10% de gomme de guar et d'oligofructose.

Composition (g/kg)	NP	10%GG	10%FOS	5%GG5%FOS
Régime NP ¹	1000	900	900	900
GG	/	100	/	50
AL	/	/	/	/
FOS	/	/	100	50
Total	1000	1000	1000	1000
Energie (KJ/g)	14,6	14,6	14,6	14,6

¹Régime NP : 14,6 KJ/g.

²Les fibres ne fournissent pas d'énergie.

3.1.3.5. Expérience 5 : Etude de l'effet d'ingestion à long terme d'un régime hyperprotéique normolipidique enrichis en oligofructose sur la prise alimentaire et l'adiposité chez le rat

Après la période d'habituation d'une semaine, les rats ont été nourris avec un régime normoprotéique pendant 3 semaines. Les rats ont été répartis en 4 groupes d'un poids moyen homogène (6 rats par groupe) et nourris pendant 5 semaines de 9h30 à 17h30 (8h) avec les régimes suivant: NP, NPFOS (Supersmart), HP et HPFOS (**Tableau 6**). La dernière semaine, les rats ont reçu un petit repas de 6 g (NP : 87,42 KJ, NPFOS : 78,48 KJ, HP : 87,78KJ, HPFOS : 78,84 KJ) de matière sèche de chaque régime de 9h à 9h30 puis les régimes ont été servis de 10h à 17h.

La prise alimentaire et le poids corporel ont été contrôlés quotidiennement. A la fin de l'étude, nous avons mesuré l'adiposité, ainsi que l'expression hypothalamique des neuropeptides (POMC/CART, NPY/AgRP, MC4R, Y2R et CRH). Les dosages biochimiques plasmatiques acides gras non estérifiés, HDL-cholestérol, cholestérol et glucose et triglycérides plasmatique et hépatiques, ont été effectués.

3.1.3.6. Expérience 6 : Etude de l'effet d'ingestion à long terme d'un régime hyperprotéique hyperlipidique enrichis en oligofructose sur la prise alimentaire et l'adiposité chez le rat

Après la période d'habituation d'une semaine, les rats ont été nourris avec un régime normoprotéique hyperlipidique (NP-Lip) pendant 3 semaines. Les rats ont été répartis en 4

groupes d'un poids moyen homogène (6 rats par groupe) et nourris pendant 5 semaines de 9h30 à 17h30 (8h) avec les régimes suivants : le premier groupe recevait un régime normo-protéique hyperlipidique (NP-Lip) le 2ème groupe recevait un régime normoprotéique hyperlipidique contenant 10% d'oligofructose (Actilight) (NP-Lip-FOS), le 3ème groupe recevait un régime hyperprotéique hyperlipidique (HP-Lip) et le dernier groupe recevait le régime hyperprotéique hyperlipidique avec 10% d'oligofructose (HP-Lip-FOS) (**Tableau 11**). Les rats ont un libre accès à la nourriture. La dernière semaine, les rats ont reçu un petit repas de 6 g de matière sèche de chaque régime (NP-Lip : 105,3 KJ, NP-Lip-FOS : 96,12 KJ, HP-Lip : 104,7 KJ, HP-Lip-FOS 95,64 KJ) de 9h à 9h30 puis les régimes ont été servis de 10h à 17h.

La prise alimentaire et le poids corporel ont été contrôlés quotidiennement. A la fin de l'étude, nous avons mesuré l'adiposité, ainsi que l'expression hypothalamique des neuropeptides et récepteurs (POMC/CART, NPY/AgRP, MC4R, Y2R et CRH). Les paramètres plasmatiques, et hépatiques, acides gras non estérifiés, HDL-cholestérol, cholestérol et glucose et triglycérides plasmatique et hépatique ont été mesurés.

Tableau 11: Composition des régimes hyperlipidiques enrichis en FOS et protéines.

Régimes	NP-Lip	NP-Lip-FOS	HP-Lip	HP-Lip-FOS
Ingrédients (g/kg)				
Protéine de lait	160	160	635	580
amidon	291,3	241,3	53,85	31,35
Saccharose	291,4	241,3	53,85	31,35
huile soja	40	40	40	40
saindoux	120	120	120	120
Sels Minéraux	35	35	35	35
Vitamines	10	10	10	10
Fibre FOS*	/	100	/	100
cellulose	50	50	50	50
choline	2,3	2,3	2,3	2,3
Total	1000	999,9	1000	1000
Energie %				
Protéines	14	15	54,8	54,8
Glucides	51	46	9	6
Lipides	35	38	35	38
Energie (KJ/g)	17,55	16,02	17,45	15,94

*Les fibres (FOS) ne fournissent pas d'énergie.

3.1.3.7. Prise alimentaire

La prise alimentaire pour la 1^{ère} expérience (chez la souris) a été mesurée manuellement par la pesée des coupelles de nourriture et chaque semaine pendant les 2 premières semaines. La prise alimentaire a été mesurée à 12h00 (après 1h d'alimentation), 14h00 (après 3h d'alimentation), 17h00 (après 6h d'alimentation) et 18h00 (prise alimentaire quotidienne totale). Lors de la troisième semaine, les souris ont été logées dans des cages permettant un enregistrement continu de prise de nourriture pendant 3 jours. Les 2 premiers jours ont servi de période d'adaptation et la mesure de la prise alimentaire a été réalisée lors le troisième jour⁴. Les paramètres mesurés sont : la prise de nourriture, la taille du repas (un événement d'alimentation

⁴ Voir annexe 1 pour les détails techniques de l'enregistrement continu de la prise de nourriture.

qui dure plus de 10 s avec une dose supérieure à 0,01 g), la durée du « repas », la vitesse d'ingestion, le nombre de repas et l'intervalle inter-repas.

Chez le rat, la mesure de la prise alimentaire a été mesurée quotidiennement juste après le retrait des gamelles par la pesée manuelle des gamelles contenant de la nourriture. Pour les études 2 et 3, la prise alimentaire a été mesurée entre 9h30 et 9h45 (après 16h sous régimes fibres). En revanche, la mesure de la prise alimentaire pour les études 4, 5 et 6 a été faite entre 17h30 et 17h45 (après 8h sous régimes fibres).

3.1.3.8. Poids et composition corporelle

3.1.3.8.1. Poids corporel

A l'arrivée, les souris avaient un poids corporel similaire (20-25 g). Les rats aussi avaient un poids corporel similaire (180-1200 g). Le poids des souris et des rats a été évalué en utilisant une balance de laboratoire Sartorius Quintix 3102-1S (capacité maximale: 3100± 0,01 g). Cette opération a été effectuée chaque semaine à la même période au cours de la période de jeûne (8h30-9h00) chez la souris et chaque jour à la même période entre 9h30 et 10h30 pour toutes les études faites chez le rats.

3.1.3.8.2. Composition corporelle

Chez la souris, le taux du tissu adipeux a été évalué par un densitomètre (Lunar PIXImus Corp, Madison, WI) qui utilise une absorptiométrie à rayons X. Cette technique permet des mesures de la masse grasse, la masse maigre sans os, l'ensemble du corps minéral osseux et la densité minérale osseuse totale (Nagy et Clair, 2000). Cette opération a été effectuée chaque semaine à la même période de l'après-midi (14:30-à-16h30). Les souris ont été anesthésiées avec 1,5% d'isoflurane pendant 15 min, temps pendant lequel l'analyse de la composition corporelle a été faite sous la plate-forme du densitomètre.

Chez le rat, la composition corporelle a été déterminée après le sacrifice. Les différentes parties de tissus adipeux blanc (mésentérique, épидидymaire, rétropéritonéal et sous cutané) et brun ont été pesées ainsi que le poids des organes.

3.1.3.9. Analyses biochimiques

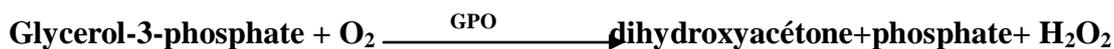
Les analyses des triglycérides (TG) et du glucose plasmatiques ont été faites dans notre laboratoire pour l'étude à court terme chez les rats (expérience 4) ainsi que les TG hépatiques (kit Randox.).

Concernant les autres études, le dosage des acides gras non estérifiés, les triglycérides, le cholestérol et les HDL-Cholestérol ont été faites au niveau du centre d'exploitation fonctionnel intégré (CEFI, Bichat, France).

3.1.3.9.1. Dosage des triglycérides

- *Principe*

Les triglycérides ont été dosés par la méthode colorimétrique. Les triglycérides sont déterminés après l'hydrolyse enzymatique par les lipases. L'indicateur est la quinoneimine formé à partir de peroxyde d'hydrogène, 4-aminophénazone et 4-chlorophénol sous influence de peroxydase catalytique.



- GK : Glycérol-Kinase
- GPO : Glycérol-3-phosphate oxidase
- POD: Peroxidase

La lecture était faite à l'aide d'un spectrophotomètre et l'absorbance à la longueur d'onde était de 500 nm.

Concentration de l'échantillon = ((moyenne abs * concentration du calibrateur)/(moyenne calibrateur))*100

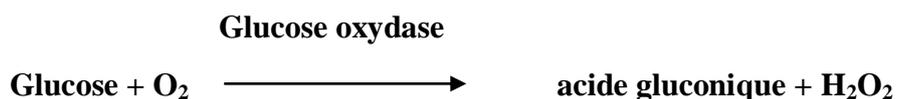
% = (concentration en g/l) / (masse de foie prélevée en g/l)

3.1.3.9.2. Dosage du glucose

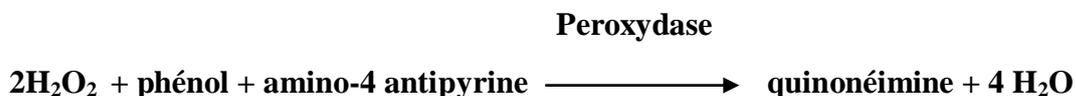
- *Principe*

Le dosage du glucose plasmatique a été faite à l'aide de kits RANDOX (Randox laboratory limited, United Kingdom) pour les 24 échantillons (6 échantillons pour chaque groupe).

Le glucose est dosé en utilisant la séquence glucose oxydase- peroxydase- chromogène.



L'eau oxygénée formée est dosée selon la réaction de TRINDER:



L'intensité de la coloration (quinonéimine), a été mesurée à 505 nm, est proportionnelle à la quantité de glucose présente dans l'échantillon.

$$\text{Concentration de l'échantillon} = \frac{\text{DO échantillon}}{\text{DO étalon}} \times n$$

n= concentration de l'étalon

3.1.3.10. Etude de l'expression hypothalamique des neuropeptides satiétogènes par PCR en temps réels

Cette étude a été faite seulement pour les expériences 1, 5 et 6.

Après le sacrifice des rats avec 600 µl de pentobarbital et les souris avec 90mg/kg dans les 90 min après la stimulation de précharge, l'hypothalamus est prélevé et récupéré dans le réactif Trizol (Life Technologies) puis congelé instantanément dans de l'azote liquide et (Invitrogen, Carlsbad, CA) à -80°C.

Plusieurs étapes ont été effectuées: l'extraction de l'ARNm à partir de l'hypothalamus, la réverse transcription de l'ARNm en ADNc et enfin la quantification de l'ADNc par PCR en temps réel.

3.1.3.10.1. Extraction d'ARN

- *Principe*

L'extraction est réalisée dans le but de séparer les ARN totaux des autres constituants tels que l'ADN ou les protéines. Cette technique est basée sur le principe de solubilité des molécules entre deux phases non miscibles. L'extraction est réalisée dans le Trizol. Le Trizol est une solution contenant un mélange de phénol qui va permettre l'extraction des macromolécules et de thiocyanate de guanidine qui est un inhibiteur des RNases. Le phénol contenu dans le Trizol est un puissant agent déprotéinisant, il a pour effet de dénaturer les protéines en solution dans le milieu.

- *Mode opératoire*

Les extractions d'ARN ont été réalisées selon la technique décrite par Chomczynski et Sacchi, (1987). Les échantillons d'hypothalamus ont été broyés au broyeur à bille (Tissue lyser, Qiagen) à 25Hz pendant 2 x 2 min, plusieurs fois de suite, jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène. L'ARN est ensuite séparé de l'ADN et des protéines par ajout de chloroforme. Après séparation de phase, les ARN totaux, présents dans le surnageant, sont récupérés et précipités par ajout d'isopropanol pendant une nuit à -20°C.

3.1.3.10.2. Quantification des ARN totaux

- *Principe*

Les acides nucléiques absorbent à 260 nm grâce aux bases azotées qui les constituent. La quantification est réalisée par un spectrophotomètre, le NanoDrop, à une longueur d'onde de 260 nm. En connaissant l'absorbance à 260 nm et grâce à la loi de Beer Lambert on peut donc connaître la concentration en ARN dans chaque échantillon (1 unité de DO correspond à 40ng d'ARN/ μ l). Un autre rôle de cet appareil est de permettre d'analyser la pureté de chaque échantillon.

Le ratio A260/A280 indique la contamination en protéines et doit être compris entre 1,8 et 2,2 pour qu'il n'y ait aucune contamination par les protéines, le ratio A260/A230 indique une contamination en composants organiques, les valeurs doivent être supérieures à 1,95.

3.1.3.10.3. Contrôle qualité des ARN : Electrophorèse sur gel d'agarose

- *Principe*

Le contrôle qualité des ARN permet de vérifier que les ARN n'ont pas été altérés par une éventuelle action des RNases (présentes par exemple sur la peau des mains). Cette technique est basée sur la séparation des acides nucléiques chargés négativement, en effet il va y avoir séparation des ARN et donc discrimination de bandes ce qui montrent que l'ARN n'est pas dégradé car on obtiendrait une trainée.

Cette séparation s'effectue sous l'effet d'un champ électrique à travers une matrice de gel d'agarose, les molécules de petite taille migrent plus vite que les molécules de grande taille et, par conséquent, iront plus loin dans le gel. Après migration, s'il n'y a pas eu dégradation des ARN on doit observer deux bandes :

- Une bande ayant migré plus loin correspondant aux ARN ribosomiaux 18S
- Une bande dont l'intensité est deux fois plus intense que celle des ARN ribosomiaux 18S correspondant aux ARN ribosomiaux 28S.

Pour mettre en évidence ces résultats, on réalise une électrophorèse sur gel d'agarose 1% dans du tampon Tris /Acétate /EDTA (TAE). Pour la révélation des acides nucléiques on utilise le BET, car il a la propriété de s'intercaler entre les paires de base des acides nucléiques et émet de la fluorescence une fois exposé aux rayonnements UV.

3.1.3.10.4. Transcription réverse des ARN

- *Principe*

La transcription des ARN totaux en ADNc à partir d'une matrice ADN est réalisée grâce à une enzyme : la Reverse Transcriptase (RTase). La RTase n'est capable d'ajouter des nucléotides qu'à l'extrémité 3' d'une amorce déjà appariée à la matrice. Pour jouer le rôle d'amorce, on ajoute des primers aléatoires qui s'hybrident aux matrices d'ARN.

Cette hybridation se déroule en 3 étapes :

- L'hybridation des primers aléatoires sur la séquence polyadénylée de l'ARN matrice.
- La formation et l'élongation des molécules d'ADNc à partir des amorces hybridées.
- La destruction de la matrice d'ARN.

Après la récupération des échantillons d'ADNc, un volume de 180µl d'H₂O ARNase free a été ajouté pour chaque tube. Puis, une gamme de dilution (48µl pour chaque dilution) a été préparé et les dilutions sont 1/5, 1/25, 1/125 et 1/625^{ème}.

3.1.3.10.5. PCR quantitative en temps réel

- *Principe*

La PCR (Polymerase Chain Reaction) quantitative repose sur la mesure continue d'une libération de fluorescence au cours des cycles de PCR reflétant l'accumulation de produit de PCR. L'aspect quantitatif réside dans la détermination du Ct (cycle de threshold), il se caractérise par :

- Le nombre de cycle minimum nécessaire pour que la fluorescence dépasse le seuil fixé au dessus du bruit de fond.
- Le début de la phase exponentielle d'amplification.
- Le moment d'apparition du signal seuil dépendant de la quantité de la matrice initialement présente dans l'échantillon amplifié.

La valeur du Ct est inversement proportionnelle à la quantité d'ARN présent initialement : plus le Ct est petit plus la quantité d'ARN initiale est grande. Cette technique s'effectue en trois étapes constituant un cycle répété 40 fois. Cette réaction se passe dans un thermocycleur :

Dénaturation à 94°C : La double hélice d'ADN est dénaturée et s'ouvre en ADN simple brin. A cette température, il n'y a plus aucune réaction enzymatique.

Hybridation à 55°C : Il y a hybridation spécifique par complémentarité entre les amorces choisies pour l'amplification et la matrice. L'enzyme se fixe sur l'extrémité 3' libres des amorces hybridées.

Elongation à 72°C : Il y a élongation à partir de l'amorce complémentaire à la matrice.

La fluorescence étant proportionnelle à la quantité d'ADN qui vient d'être formé, la quantification peut être suivie cycle par cycle. Au cours du premier cycle la fluorescence n'est pas très importante, le signal émis est un signal de base.

A partir d'un certain nombre de cycles, la fluorescence est significative. On définit ce cycle par le « cycle seuil » (cycle threshold = **Ct**). L'apparition du Ct dépend de la quantité de matrice initiale. Le Ct est donc inversement proportionnel au logarithme décimal de la quantité d'ADNc initialement présente. C'est pourquoi, plus le Ct est faible, plus la quantité initiale est importante.

Il s'agit d'une amplification exponentielle, celle-ci peut être défini selon la relation suivante :

$$N_{\text{cycle } c} = N_0 \times 2^c$$

N_0 : le nombre d'ADN cible au cycle 0

c : le nombre de cycle

N^c : le nombre final de matériel moléculaire amplifié au cycle c

La quantification d'un gène consiste à comparer au minimum deux échantillons. Elle exprime une quantité d'un gène cible à quantifier par rapport à un gène de référence.

Mode opératoire

Tout d'abord on doit réaliser une gamme de dilution d'ADNc, pour cela on récupère 10 μ L de chaque échantillon d'ADNc à la fin de la reverse transcription. On réalise alors la dilution par technique de dilution en cascade dans de l'eau pure stérile jusqu'à obtenir une dilution au 1/625^{ème}. Cette gamme permettra de définir l'efficacité de la PCR pour chaque couple d'oligopeptides. Les points de gamme sont réalisés en double.

L'efficacité doit être égale à 100%. On détermine ensuite, la droite d'étalonnage de cette gamme : on déplace le curseur pour positionner la fluorescence seuil. Cette fluorescence seuil doit se trouver dans la phase exponentielle. Lorsqu'on trouve une efficacité de 100 %, on peut donc calculer la différence entre les Ct du gène cible et les Ct du gène de référence :

$$\Delta C_t = C_t \text{ gène cible} - C_t \text{ gène}$$

Le calcul suivant est effectué : $2^{(-\Delta C_t)}$

Les neuropeptides dont leur expression a été étudiée sont : NPY/AGRP (neuropeptide Y/ agouti-related protein), POMC/CART (pro-opiomélanocortin/ cocaine- and amphetamine-regulated transcript), Y2R (Neuropeptide Y receptor type 2), MC4R (Melanocortin receptor 4) et CRH (corticotropin-releasing hormone). Les amorces up et down sont décrites dans le **Tableau 12** et le

Tableau 13.

Tableau 12: Les amorces utilisées pour la PCR chez le rat.

Amorces	Up	down
18S	GCA-CCA-CCA-CCC-ACG-GAA-ACG	ACG-GAA-GGG-CAC-CAC-CAG
RLP13A	GGA-TCC-CTC-CAC-CCT-ATG-ACA	CTG-GTA-CTT-CCA-CCC-GAC-CTC
AGRP	TGG-TGC-CCT-TGA-CCA-AAG-TT	AAT-TTC-TGC-CCC-CAC-AGA-TG
CART	CCG-AGC-CCT-GGA-CAT-CTA-CTC	AAA-TAC-TGA-CCA-GCT-CCT-TCT
Y2R	GAG-CTG-CAA-GTG-ACC-ATT-ACC	CGC-ACA-CGA-GCA-TTT-TGG
POMC	CCT-TTC-CCC-TAG-AGT-TCA-A	GTC-GGC-CTT-CTC-GGT-ATC-C
MC4R	GGG-AAA-GCC-ACA-AAA-AAC-GA	GGC-GCT-ACT-GAA-AGC-TCA-CTC
NPY	CTC-TGC-GAC-ACT-ACA-TCA-ATC	GTG-TCT-CAG-GGC-TGG-ATC-TCT
CRH	CCG-CAG-CCG-TTG-AAT-T	TTC-TTC-ACC-CAT-GCG-GAT-CA

Tableau 13: Les amorces utilisées pour la PCR chez la souris.

Amorces	Up	down
18S	GCA-CCA-CCA-CCC-ACG-GAA-ACG	ACG-GAA-GGG-CAC-CAC-CAG
RLP13A	GGA-TCC-CTC-CAC-CCT-ATG-ACA	CTG-GTA-CTT-CCA-CCC-GAC-CTC
AGRP	AGC-TTT-GGC-GGA-GGT-GCT-A	GCG-ACG-CGG-AGA-ACG-A
CART	GCC-AAG-GCG-GCA-ACT-TC	TCT-TGC-AAC-GCT-TCG-ATC-TG
POMC	GAC-TAG-GCC-TGA-CAC-GTG-GAA	GGC-CCC-TGA-GCG-ACT-GTA
MC4R	TAG-CCT-GGC-TGT-GGC-AGAT	CGA-TGG-TTT-CCG-ACC-CAT-T
NPY	CAG-AAA-ACG-CCC-CCA-GAA-C	TTT-CAT-TTC-CCA-TCA-CCA-CAT-G

3.1.3.11. Analyses statistiques

Tous les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM. Les résultats sont également comparés avec des mesures répétées ANOVA et le test Tukey post-hoc grâce au logiciel SAS (SAS 9.1, SAS Institute). Le niveau de significativité a été fixé à $p < 0,05$. L'étude de l'interaction a été aussi faite par le logiciel SAS et le niveau de signification a été toujours fixé à $p < 0,05$.

4. RESULTATS

4.1. Etude de l'effet de l'ingestion d'un petit repas de fibres sur la prise alimentaire et le tissu adipeux chez la souris

Cette partie a fait l'objet d'une publication (Hadri *et al.*, 2015).

4.1.1. Influence d'un petit repas de fibres sur la prise alimentaire

Les souris ont ingéré intégralement la précharge contenant les fibres alimentaires. Les différentes précharges (C, FOS, GG et AL) étaient iso-énergétique et l'énergie fournie par ces précharges (5,02 kJ) n'a pas été comptabilisée dans le calcul de la quantité ingérée. Au départ, l'apport quotidien du régime NP était similaire entre les groupes (6,46±0,14 g, 6,17±0,20 g, 6,40±0,28 g et 6,05±0,25 g pour les précharges C, FOS, GG et AL, respectivement; $p > 0,05$).

Après une semaine de traitement, l'ingestion des fibres alimentaires n'a eu aucun effet sur la prise alimentaire après 1 h et 3 h d'accès libre à l'alimentation NP (**Figure 16**). Par rapport au témoin (C), FOS et AL diminuent significativement et respectivement la prise alimentaire par 17% et 14% après une période de 6 h. Les fibres induisent une diminution significative de la prise alimentaire quotidienne de respectivement 20%, 22% et 14% pour les FOS, GG et AL sans différence significative entre ces effets.

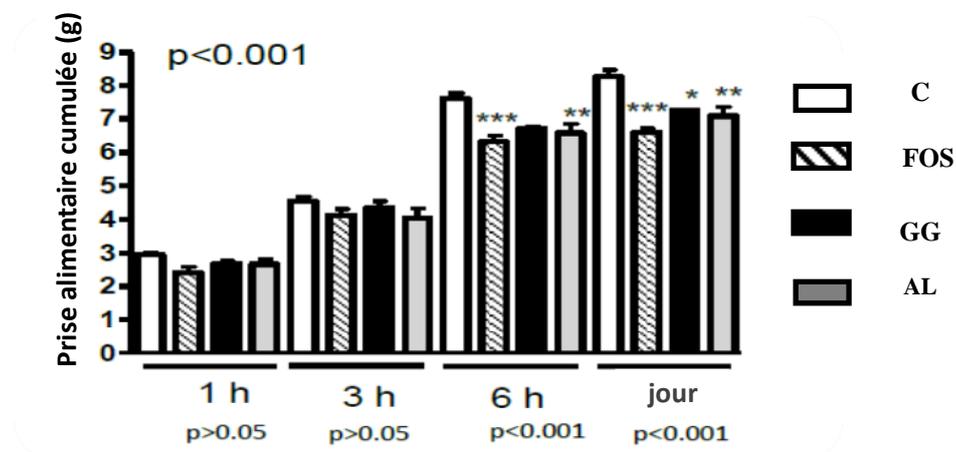


Figure 16 : Prise alimentaire cumulée après une semaine de traitement avec les fibres.

L'effet anorexigène des fibres alimentaires disparaît au bout de 2 semaines de traitement en comparaison avec le régime contrôle (**Figure 17**).

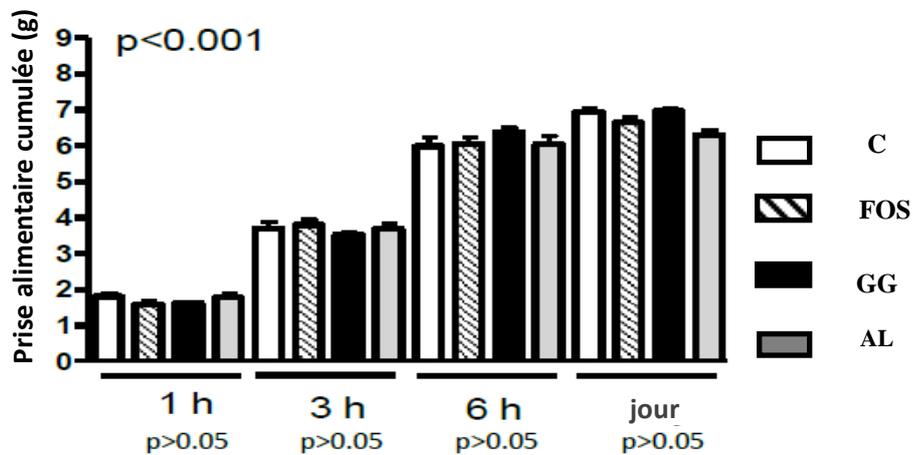


Figure 17: Prise alimentaire cumulée pendant deux semaines de traitement avec les fibres.

Lors de la troisième semaine d'ingestion des fibres alimentaires, FOS et AL réduisent respectivement la prise alimentaire de 37% et 41% après 1h (**Figure 18**). Après 3 h, FOS, GG et AL induisent respectivement une diminution significative de la prise alimentaire de 28%, 33% et 30%. Après 6 heures et sur la journée, la prise alimentaire quotidienne est identique quelle que soit la fibre ($p > 0,05$ à 6 h ; $0,05 < p < 0,10$ à 24h).

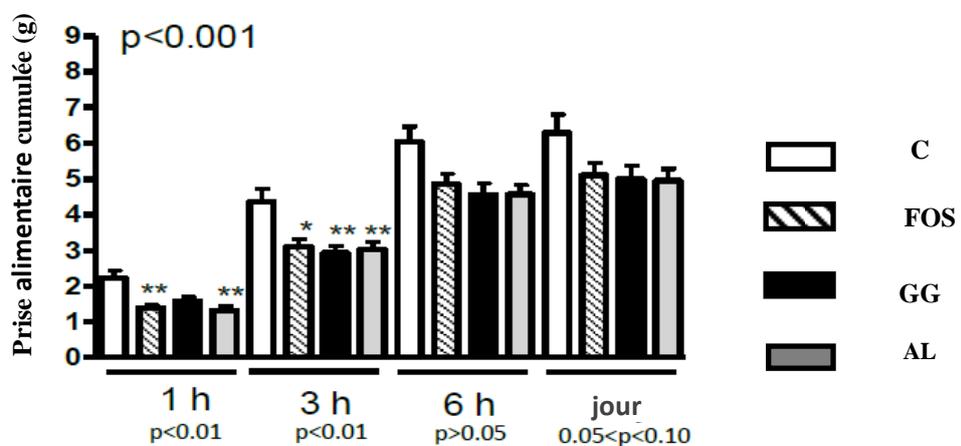


Figure 18: Prise alimentaire cumulée pendant 3 semaines de traitement en fibres.

4.1.2. Influence des fibres alimentaires sur la structure du repas

L'impact de trois semaines d'apport des fibres alimentaires sur le comportement alimentaire de souris a été principalement observé au cours des 3 premières heures de l'accès à la nourriture. Les résultats sont présentés dans le **Tableau 14**.

Pendant la première heure, les souris nourries avec une charge de FOS mangeaient 37% moins de nourriture que ceux ayant reçu une charge de régime témoin, tandis que celles nourries avec une charge d'AL ont ingéré de façon significative 41% moins de nourriture par rapport au contrôle ($p=0,003$), GG n'a induit aucun changement significatif ($p>0,05$). En comparaison avec le groupe témoin C, FOS et AL induisent une diminution significative de la taille du repas de 36% et le groupe GG de 32% ($p=0,005$). Seules les FOS réduisent ainsi de manière significative la durée du repas de 27% comparativement au témoin C ($p = 0,018$). Les autres paramètres des repas tels que le taux d'ingestion, le nombre de repas et l'intervalle inter-repas sont inchangés au cours de la première heure de la période d'alimentation.

Pendant l'intervalle de 1 heure à 3 h, seule la fibre GG diminue de manière significative l'apport alimentaire de 37% ($p=0,002$). Les FOS induisent une diminution significative de la taille du repas de 24% ($p=0,027$). En comparant les valeurs de la durée du repas, seule l'AL réduit de manière significative la durée du repas de 29% comparativement au contrôle ($p=0,016$). Les autres paramètres du repas tels que le taux d'ingestion, nombre de repas et l'intervalle inter-repas sont restés inchangés au cours de la période comprise entre 1 h à 3 h d'alimentation libre.

De 3 h à 6 h, aucune fibre alimentaire n'a modifié la prise alimentaire, la taille du repas, le nombre de repas ou l'intervalle inter-repas. Cependant des variations importantes de la durée du repas et le taux d'ingestion ont été observées. En effet, comparativement au témoin C, FOS réduit la durée du repas de 28% ($p=0,013$). Quant à la vitesse d'ingestion, FOS et GG l'ont augmenté de manière significative de 37% par rapport au contrôle C ($p = 0,016$).

Pendant 6 h à 7 h nous n'avons observé aucun changement sur la structure de repas par les fibres alimentaires.

Aucune diminution significative de la prise alimentaire quotidienne totale n'a été observée après 3 semaines de traitement par des fibres alimentaires ($p= 0,082$). Cependant on observe une tendance ($p=0,082$) sur la diminution de la prise alimentaire quotidienne totale de un taux d'environ 19% à 21% pour les 3 fibres (oligofructose, gomme de guar et alginate).

Aucune diminution significative de la prise alimentaire quotidienne totale NP a été observée après 3 semaines de traitement par des fibres alimentaires ($p= 0,082$). Cependant cette probabilité a indiqué une tendance des fibres alimentaires ce qui induit une diminution de la prise alimentaire quotidienne totale par un taux d'environ 19% à 21%.

Tableau 14: Effet des fibres sur la structure du repas.

Paramètres de la structure des repas	C	FOS	GG	AL	Valeur-p
0-1 h d'alimentation					
Prise alimentaire (g)	2,22 ± 0,23 ^a	1,40 ± 0,07 ^b	1,59 ± 0,08 ^{ab}	1,32 ± 0,14 ^b	0,003
Taille du repas (g)	0,25 ± 0,03 ^a	0,16 ± 0,01 ^b	0,17 ± 0,01 ^b	0,16 ± 0,02 ^b	0,005
La durée du repas (min)	1,59 ± 0,12 ^a	1,16 ± 0,07 ^b	1,27 ± 0,05 ^{ab}	1,26 ± 0,08 ^{ab}	0,018
Vitesse d'ingestion (g/min)	0,16 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,13 ± 0,01	0,081
Nombre de repas	8,82 ± 0,21	8,70 ± 0,25	9,20 ± 0,35	8,35 ± 0,60	0,521
Intervalle inter-repas (min)	6,21 ± 0,38	6,11 ± 0,70	5,78 ± 0,60	6,99 ± 0,60	0,635
1-3 h d'alimentation					
Prise alimentaire (g)	2,13 ± 0,16 ^a	1,71 ± 0,13 ^{ab}	1,34 ± 0,09 ^b	1,85 ± 0,09 ^{ab}	0,002
Taille du repas (g)	0,17 ± 0,01 ^a	0,16 ± 0,01 ^{ab}	0,13 ± 0,01 ^b	0,15 ± 0,01 ^{ab}	0,027
La durée du repas (min)	1,53 ± 0,08 ^a	1,29 ± 0,08 ^{ab}	1,26 ± 0,11 ^{ab}	1,09 ± 0,09 ^b	0,016
Vitesse d'ingestion (g/min)	0,11 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,10 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,061
Nombre de repas	12,20 ± 0,20	10,80 ± 0,19	10,57 ± 0,38	12,35 ± 0,26	0,083
Intervalle inter-repas (min)	9,90 ± 0,31	10,84 ± 0,93	11,54 ± 0,70	9,56 ± 0,47	0,137
3-6 h d'alimentation					
Prise alimentaire (g)	1,76 ± 0,07	1,84 ± 0,05	1,75 ± 0,10	1,67 ± 0,08	0,691
Taille du repas (g)	0,17 ± 0,02	0,16 ± 0,02	0,19 ± 0,02	0,15 ± 0,01	0,584
La durée du repas (min)	1,90 ± 0,10 ^a	1,37 ± 0,07 ^b	1,64 ± 0,09 ^{ab}	1,55 ± 0,08 ^{ab}	0,013
Vitesse d'ingestion (g/min)	0,08 ± 0,01 ^a	0,11 ± 0,01 ^b	0,11 ± 0,02 ^b	0,09 ± 0,01 ^{ab}	0,016
Nombre de repas	10,41 ± 0,83	11,81 ± 0,95	9,25 ± 0,35	11,17 ± 0,70	0,143
Intervalle inter-repas (min)	17,20 ± 2,56	15,22 ± 1,52	19,57 ± 4,42	16,22 ± 1,72	0,288
6-7 h d'alimentation					
Prise alimentaire (g)	0,38 ± 0,10	0,33 ± 0,07	0,49 ± 0,06	0,51 ± 0,11	0,467
Taille du repas (g)	0,14 ± 0,02	0,17 ± 0,03	0,25 ± 0,06	0,22 ± 0,03	0,148
La durée du repas (min)	1,47 ± 0,14	1,51 ± 0,18	2,17 ± 0,36	2,14 ± 0,30	0,064
Vitesse d'ingestion (g/min)	0,09 ± 0,01	0,11 ± 0,01	0,11 ± 0,02	0,10 ± 0,01	0,750
Nombre de repas	2,69 ± 0,38	1,93 ± 0,15	2,05 ± 0,42	2,33 ± 0,09	0,333
Intervalle inter-repas (min)	22,10 ± 7,58	31,21 ± 8,06	28,96 ± 6,81	26,23 ± 5,14	0,890
Prise alimentaire journalière total (g)	6,29 ± 0,51	5,10 ± 0,34	4,99 ± 0,39	4,94 ± 0,34	0,082

4.1.3. Influence des fibres alimentaires sur le poids corporel

Après la période d'adaptation et avant l'apport en fibres alimentaires, le poids corporel des 4 groupes de souris n'est pas statistiquement différent (C $22,74 \pm 0,43$ g, FOS $21,78 \pm 0,46$ g, GG $21,49 \pm 0,72$ g et AL $22,65 \pm 0,59$ g ; $p > 0,05$).

Le poids corporel après trois semaines de traitement avec une précharge sous forme d'un repas de FOS, GG ou AL n'est pas statistiquement différent à celle des souris nourries avec le régime témoin, ($25,32 \pm 0,49$ g, $24,70 \pm 0,56$ g, $24,69 \pm 0,45$ g et $25,47 \pm 0,61$ g pour respectivement les groupes C, FOS, GG et AL).

4.1.4. Influence des fibres alimentaires sur le tissu adipeux

Le taux d'adiposité, mesuré au Piximus, avant l'apport de fibres étaient respectivement de $17,98 \pm 0,60\%$, $17,14 \pm 0,58\%$, $17,29 \pm 0,37\%$ et $18,07 \pm 0,32\%$, pour les groupes C, FOS, GG et AL. Après 3 semaines, seuls les animaux des groupes FOS et GG ont un pourcentage de masse grasse significativement diminué respectivement de 17% et 14% comparativement aux souris ayant reçu le régime contrôle (**Figure 19**).

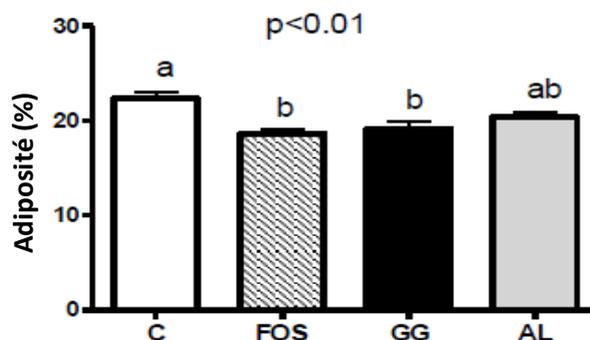


Figure 19 : Effets des fibres sur l'adiposité après 3 semaines de précharge.

4.1.5. Expression de neuropeptides et de leurs récepteurs dans l'hypothalamus

Nous n'avons observé aucune différence sur l'expression des gènes hypothalamiques entre le groupe témoin et les groupes fibres ($p > 0,05$) (**Tableau 15**).

Tableau 15: Effet des fibres sur l'expression hypothalamique des neuropeptides après ingestion des précharges riches en fibres (valeurs arbitraires).

Expression hypothalamique des neuropeptides	C	FOS	GG	AL	Valeur-p
POMC	7,70 ± 0,54	8,97 ± 2,02	11,51 ± 1,88	11,20 ± 1,76	0,42
CART	15,92 ± 3,07	17,08 ± 2,22	11,23 ± 3,26	15,51 ± 3,15	0,54
AgRP	38,66 ± 10,39	36,16 ± 9,47	54,49 ± 27,78	43,75 ± 13,22	0,37
NPY	20,67 ± 4,13	18,41 ± 3,47	54,78 ± 19,91	24,52 ± 6,97	0,71
MC4R	28,36 ± 6,62	26,81 ± 6,27	19,83 ± 7,34	36,41 ± 10,30	0,85

4.2. Etude à court terme de l'effet de 5% des fibres chez le rat

Dans cette étude, nous avons étudié l'effet de l'ingestion de 5% de fibre (gomme de guar, alginate et oligofructose) pendant une semaine sur la prise alimentaire et le gain de poids chez le rat afin d'en choisir une pour une étude plus approfondie des conséquences de l'ingestion à long terme de fibres.

4.2.1. Prise alimentaire

Les résultats de l'étude à base de 5% de fibres révèlent une diminution significative de la prise alimentaire cumulée (**Figure 20**, $p=0,0081$). Cette diminution apparait au niveau du groupe GG (2512±70,6 KJ) par rapport au groupe témoin (3003±164,5 KJ). Aucune diminution significative n'a été montrée pour les groupes FOS (2670,6±91,7 KJ) et AL (2805,4±58,6 KJ) par rapport au groupe T (témoin).

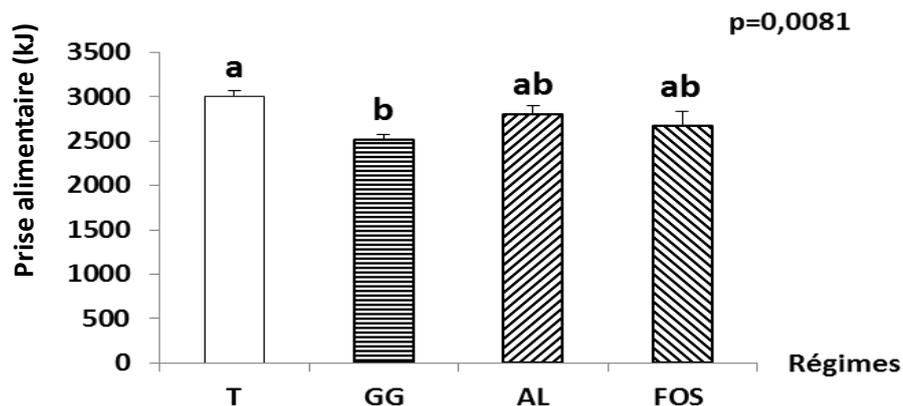


Figure 20 : Prise alimentaire cumulée pendant une semaine chez les rats nourris avec 5% de fibres.

Deux lettres différentes: $p < 0,05$.

4.2.2. Gain du poids

A l'arrivée, les animaux ont un poids qui varie entre 222 et 242 g. Avant l'ajout de fibres, les rats ont tous le même poids corporel ($310,2 \pm 6,9$ g pour le groupe GG, $309,5 \pm 6,3$ g pour le groupe AL, $311,6 \pm 6,5$ g pour le groupe FOS et $309,2 \pm 6$ g pour le groupe témoin ; $p > 0,05$). Après une semaine de régime avec 5% de fibre, on observe une diminution du poids corporel par rapport aux autres groupes pour les animaux ayant reçu de la gomme de guar (GG) ($p = 0,0047$) (**Figure 21**). Le poids des animaux à la fin du traitement est de : $326 \pm 7,1$ g, $348,8 \pm 9$ g, $342,3 \pm 8,1$ g et $344,2 \pm 8,3$ g respectivement pour les groupes GG, AL, FOS et témoin.

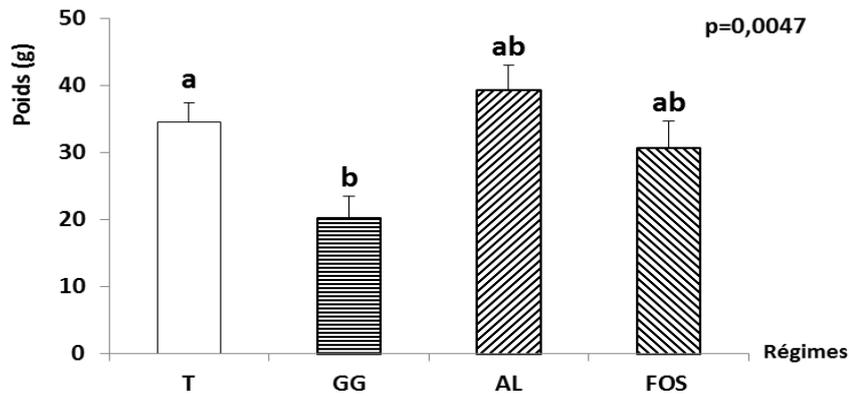


Figure 21: Gain de poids après une semaine chez les rats nourris avec 5% de fibres.

Deux lettres différentes $p < 0,05$.

4.3. Etude à court terme de l'effet de 10% des fibres chez le rat

Afin d'amplifier l'effet des fibres, cette expérience consiste à étudier l'effet de l'ingestion d'une dose (10%) plus importante de fibre, (gomme de guar, alginate et oligofructose) pendant une semaine sur la prise alimentaire et le gain de poids.

4.3.1. Effet de 10% de fibre sur la prise alimentaire pendant une semaine

Dans cette étude on observe une diminution significative de la prise alimentaire cumulée dans tous les groupes par comparaison avec le groupe témoin (**Figure 22** $p < 0,0001$). Les résultats de la prise alimentaire cumulée sont : $2052,7 \pm 84,4$ KJ, $2208,8 \pm 108,1$ KJ, $2400 \pm 67,9$ KJ et $2759,9 \pm 51,9$ KJ respectivement pour GG, FOS, AL et T.

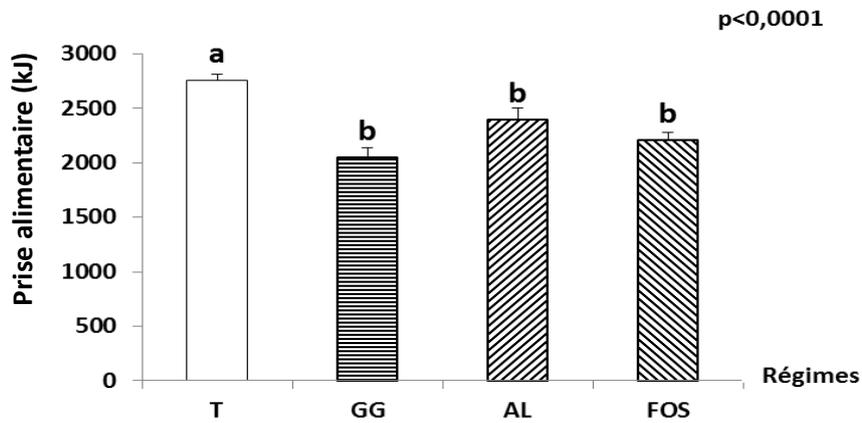


Figure 22: Prise alimentaire cumulée pendant une semaine chez les rats nourris avec 10% de fibres.

Deux lettres différentes $p < 0,05$.

4.3.2. Effet de 10% de fibres sur le gain de poids pendant une semaine

Avant le traitement avec les régimes riches en fibres, les animaux ont été répartis en 4 groupes de poids moyen identique ($368 \pm 11,8$ g pour GG, $368,7 \pm 9,5$ g pour AL, $368,9 \pm 7,9$ g pour FOS et $369,2 \pm 7,6$ g pour témoin). Après une semaine, les animaux en régimes contenant 10% de GG ou FOS ont un gain de poids significativement plus faible que le groupe témoin (**Figure 23**). Aucune différence significative n'est observé concernant le poids final ($362,5 \pm 12,3$ g pour GG, $385,4 \pm 10,5$ g pour AL, $376,3 \pm 7,3$ g pour FOS et $391,3 \pm 7,7$ g pour témoin ; $p = 0,22$).

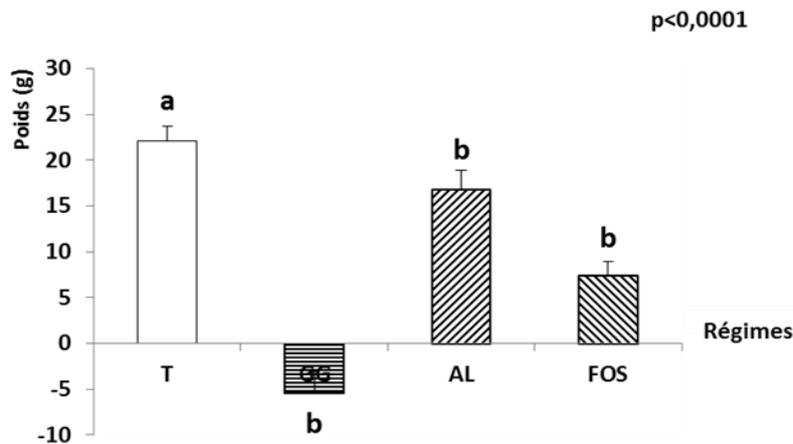


Figure 23 : Gain de poids après une semaine chez les rats nourris avec 10% de fibres.

Deux lettres différentes $p < 0,05$.

4.4. Etude à court terme de la combinaison des fibres chez le rat

A partir des résultats des deux études précédentes (l'ingestion des régimes contenant 5% et 10% de fibres pendant une semaine), nous avons décidé de prolonger à deux semaines la durée d'ingestion des régimes contenant 10% de fibres (10% gomme de guar, 10% oligofructose et mélange de 5% gomme de guar 5% oligofructose). Nous avons aussi recherché si la combinaison avec 2 fibres était capable d'augmenter les effets. Nous n'avons utilisé que la gomme de guar et le FOS et non pas l'alginate compte tenu du manque d'effet de cette dernière dans les deux expériences précédentes.

4.4.1. Effet de 10% de fibres sur la prise alimentaire pendant 2 semaines

L'ingestion d'un régime riche en FOS ($4042,5 \pm 53,4$ KJ) et la combinaison GG/FOS ($3917,5 \pm 165,5$ KJ) (10%) montre une dépression significative de la prise alimentaire cumulée du groupe GG/FOS par rapport au groupe témoin ($4899,3 \pm 101,2$ KJ). L'effet de la gomme de guar (groupe GG) sur la diminution de la prise énergétique ($4426,7 \pm 279,1$ KJ) par rapport au groupe témoin et aux autres groupes n'est pas significatif (**Figure 24**, $p=0,0011$).

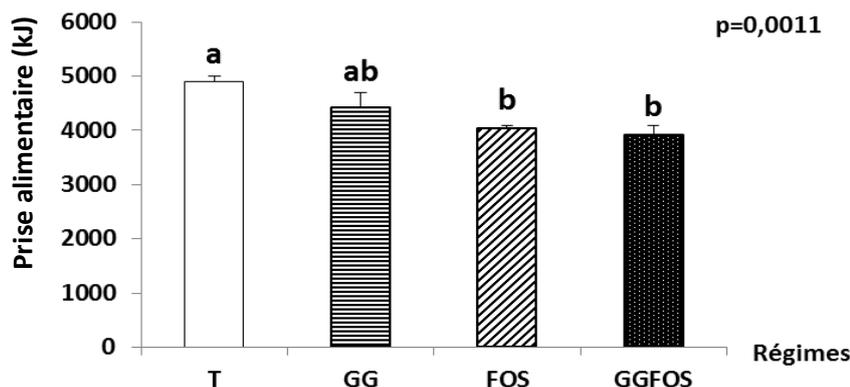


Figure 24: Prise alimentaire cumulée pendant deux semaines chez les rats nourris avec 10% de fibres.

Deux lettres différentes $p < 0,05$.

4.4.2. Effet de 10% de fibre sur le gain de poids pendant 2 semaines

Avant traitement en régimes riche en fibres, les rats ont tous le même poids corporel ($412,2 \pm 18,5$ g, $412,1 \pm 10,3$ g, $412,9 \pm 8,8$ g et $412,8 \pm 9,9$ g respectivement pour GG, FOS, GG/FOS et témoin). L'ingestion des régimes à 10% de fibres pendant 2 semaines montre un effet

significatif sur la diminution du gain du poids corporel par rapport au groupe témoin (**Figure 25**, $p=0,0002$). Ce qui se traduit pour tous les groupes par une diminution significative du gain de poids par rapport au contrôle (GG-9,4±4,72 g, FOS 11,45±2,7 g, GGFOS 7,21±1,61 g et T 29,31±2,42 g). Le poids final des animaux est de 402,8±18,2 g, 423,6±7,9 g, 420,1±9 g et 442,1±9,1 g respectivement pour GG, FOS, GGFOS et T ; $p>0,05$).

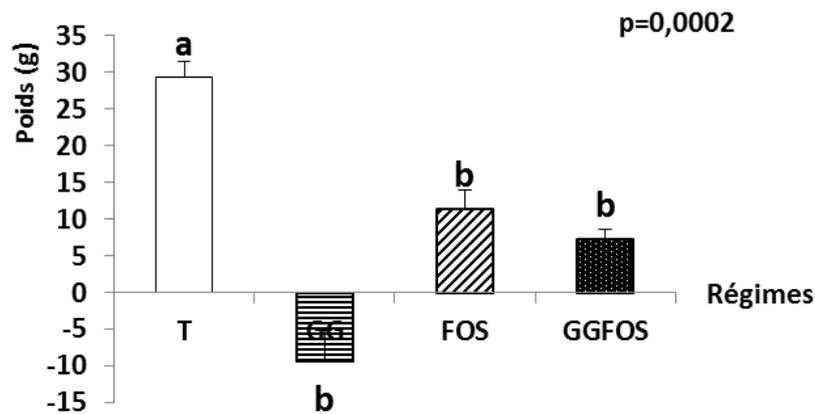


Figure 25 : Gain de poids après deux semaines de régimes chez les rats nourris avec 10% de fibres.

Deux lettres différentes $p<0,05$.

4.4.3. Effet des fibres ou de la combinaison de fibres sur la masse grasse

Après 2 semaines de traitement, les trois fibres (GG, FOS et GGFOS) réduisent significativement le taux de la masse grasse chez le rat (6,41±0,72% pour le groupe GG, 9,27±0,49% pour le groupe FOS, 7,36±1,1% pour le groupe GGFOS et 12,64±1,29% pour le groupe témoin), (**Figure 26**, $p<0,0001$).

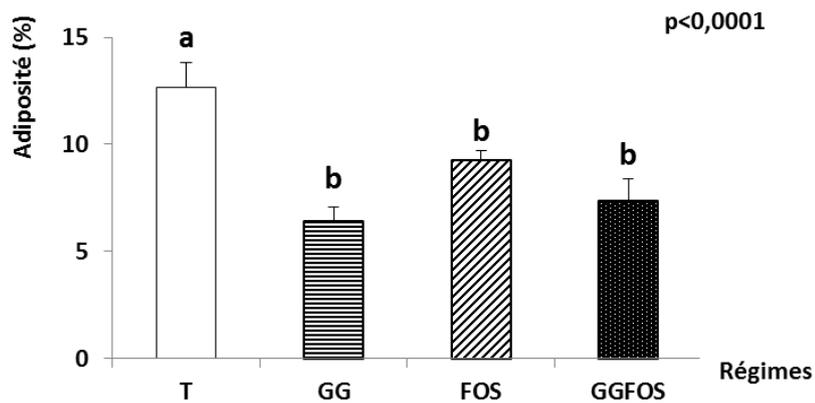


Figure 26 : Effet des fibres sur l’adiposité après deux semaines chez les rats nourris avec 10% de fibres.

Deux lettres différentes $p < 0,05$.

On observe au niveau du tissu adipeux épididymaire une diminution significative par rapport au groupe témoin ($13,99 \pm 0,9$ g) pour les groupes GG ($7,16 \pm 0,8$ g) et GGFOF ($9,92 \pm 0,48$ g) (**Figure 27**).

La gomme de guar diminue significativement le poids de tous les tissus adipeux blancs et du tissu adipeux brun par rapport au témoin (-48,8%, -57,8%, -50,84%, -58,34% et - 52,06% respectivement pour le tissu adipeux épididymaire, sous cutané, rétropéritonéal, mésentériques et brun). Les FOS diminuent significativement le poids des tissus adipeux sous-cutané (-56%) et brun (-53,72%). On observe aussi que le mélange GGFOF diminue significativement le poids du tissu adipeux sous-cutané (-45,7%), mésentérique (-45,12%) et brun (-31,4%) par comparaison avec le groupe témoin.

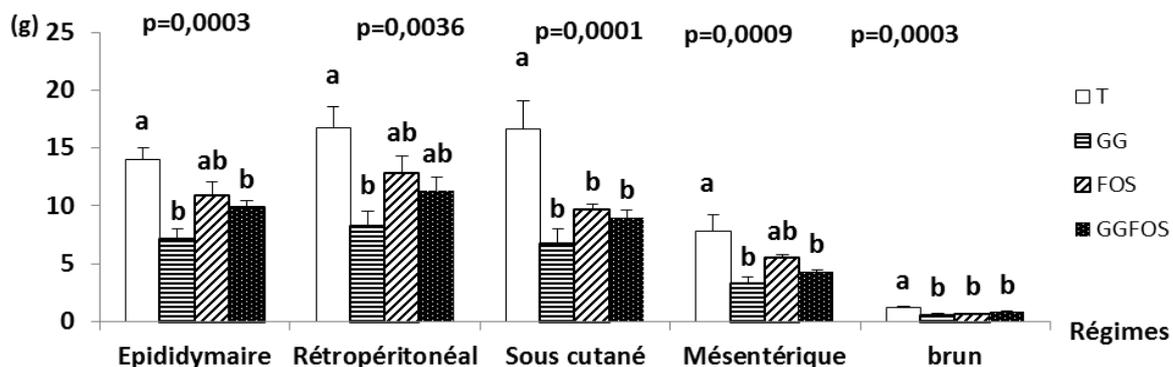


Figure 27: Poids des différents tissus adipeux après deux semaines chez les rats nourris avec 10% de fibres.

Deux lettres différentes $p < 0,05$.

4.4.4. Analyses biochimiques

4.4.4.1. Triglycérides plasmatiques

L'ingestion pendant 14 jours des fibres FOS ou bien le mélange GG FOS ne montre aucun effet sur la diminution de la concentration des triglycérides plasmatiques (**Figure 28**). Une tendance de $p = 0,06$ est observée pour le groupe GG.

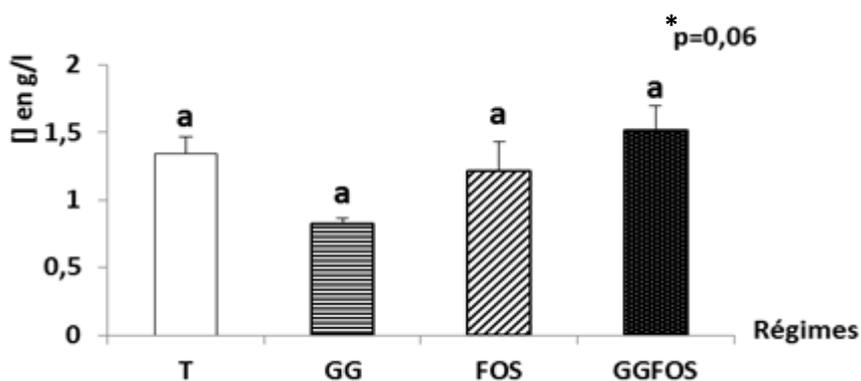


Figure 28: Concentration des triglycérides plasmatiques après deux semaines chez les rats nourris avec 10% de fibres.

Deux lettres différentes $p < 0,05$.

4.4.4.2. Glycémie

Seule la gomme de guar diminue de façon significative la glycémie ($p=0,044$) (**Figure 29**).

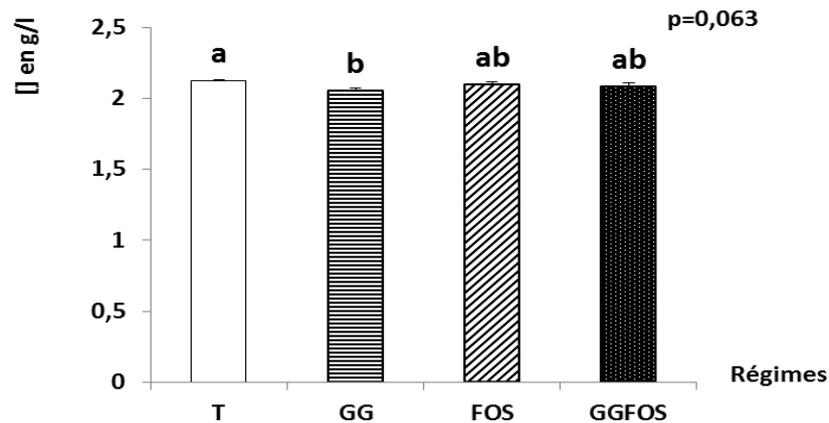


Figure 29: Concentration du glucose plasmatique après deux semaines d'ingestion des régimes contenant 10% de fibres.

Deux lettres différentes $p<0,05$.

4.4.5. Etude de l'effet d'ingestion à long terme d'un régime hyperprotéique normolipidique enrichis en oligofructose chez le rat

4.4.6. Effet d'oligofructose sur la prise alimentaire

Les animaux nourris en régime HP pendant 5 semaines diminuent significativement la prise alimentaire cumulée (-17%). L'oligofructose administré pendant 35 jours diminue significativement la prise alimentaire ($p=0,00028$) en milieu riche en protéine (HP) ou normo protéique (NP) (**Figure 30**). De plus, la combinaison entre les protéines et les fibres diminue la prise énergétique (groupe HPFOS).

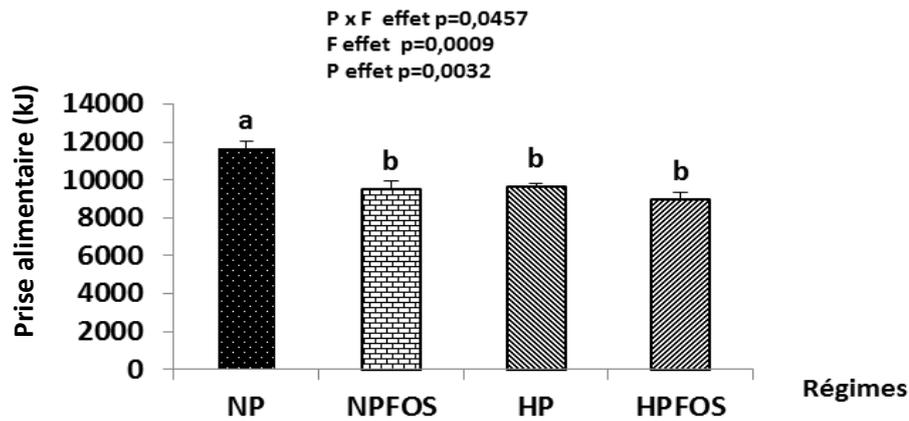


Figure 30: Prise alimentaire cumulée après l'ingestion des régimes normolipidiques enrichis en FOS, en protéine (HP) ou en FOSHHP.

Deux lettres différentes: $p < 0,05$. **P**: protéines; **F**: FOS; **P x F**: Interaction protéines FOS.

4.4.7. Effet d'oligofructose sur le gain du poids corporel et le poids des organes

Avant l'apport en fibres alimentaires, les rats ont tous des poids non différents : poids corporel ($314,4 \pm 19,9$ g, $312,3 \pm 10,3$ g, $307,6 \pm 7,7$ g et $306,4 \pm 6$ g, respectivement pour NP, NPFOS, HP et HPFOS ; $p > 0,05$). On observe une diminution significative du poids corporel pour les animaux nourris en régime hyperprotéique ou avec des fibres, comparée aux animaux contrôles (NP). (**Tableau 16**, $p = 0,037$). En revanche, aucune différence significative n'est observée entre les groupes concernant le gain de poids ($p = 0,1044$).

Les oligofructoses, les protéines et l'interaction protéines-fibres n'ont aucun effet sur la diminution du poids du foie, des reins, de la carcasse et de la masse maigre ($p > 0,05$) comparés au groupe contrôle NP.

Tableau 16 : Effet de l'ingestion des régimes normolipidiques enrichis en FOS, en protéine (HP) ou en FOSHP sur le poids corporel, le gain du poids et le poids des organes.

Deux lettres différentes: $p < 0,05$. **P**: protéines; **F**: FOS; **P x F**: Interaction protéines FOS. * tendance ($p = 0,053$).

(g)	NP	NPFOS	HP	HPFOS	Analyses statistiques		
					F	P	P x F
Poids corporel	426,6±15,4 ^a	382,9±14,3 ^{ab}	373±12,4 ^{ab*}	371,7±11,2 ^b	-	+	-
Gain du poids	99,1±9	73,9±7,6	71,9±9,6	76,3±4,7	-	-	-
Foie	10,79±0,69	9,48±0,42	10,03±0,49	9,99±0,59	-	-	-
Reins	2,35±0,08	2,11±0,1	2,41±0,1	2,45±0,13	-	-	-
Carcasse	194,6±8,3	170±8,5	171,3±8,6	175,5±6,2	-	-	-
Masse maigre	367±14,3	330,7±12,1	327±12,5	331,2±10	-	-	-

4.4.8. Effet des fibres sur le tissu adipeux et l'adiposité

Cinq semaines après l'addition de fibres, on n'observe aucune diminution significative dans le taux d'adiposité entre les groupes comparés avec le groupe contrôle NP (**Figure 31**, $p > 0,05$).

Cependant, l'oligofructose diminue significativement le poids du tissu adipeux épидидymaire en milieu enrichi en protéines (HPFOS). Les protéines diminuent significativement le poids du tissu adipeux mésentérique pour les animaux nourris en régimes HP et HPFOS et diminuent le poids du tissu adipeux épидидymaire et rétropéritonéal (tendance : $p = 0,076$) pour les animaux nourris en régime HPFOS. Aucune diminution significative n'est observée pour les tissus adipeux sous-cutané et brun (**Tableau 17**).

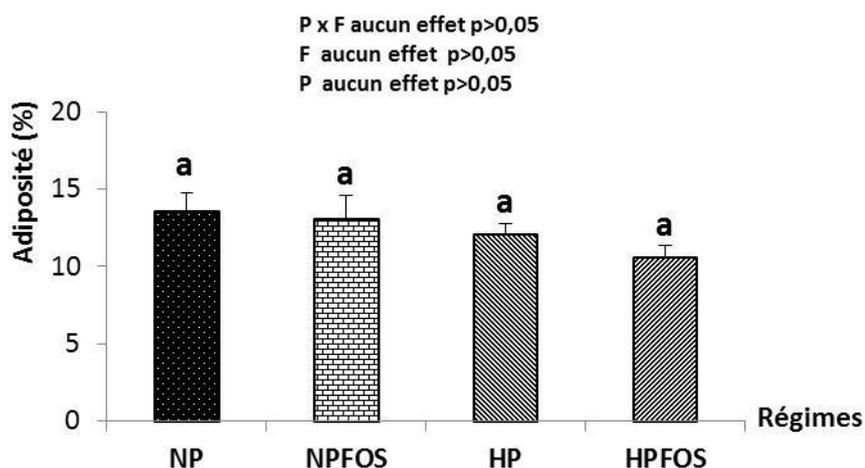


Figure 31: Adiposité après l'ingestion des régimes normolipidiques enrichis en FOS, en protéine (HP) ou en FOSHHP.

Deux lettres différentes: $p < 0,05$. **P**: protéines; **F**: FOS; **P x F**: Interaction protéines FOS.

Tableau 17: Effet du FOS sur les différentes parties du tissu adipeux après 5 semaines d'ingestion des régimes normolipidiques.

Deux lettres différentes: $p < 0,05$. **P**: protéines; **F**: FOS; **P x F**: Interaction protéines FOS.* tendance ($p = 0,076$).

(g)	NP	NPFOS	HP	HPFOS	Analyses statistiques		
					F	P	P x F
Tissu adipeux mésentérique	8,39±0,62 ^a	6,02±0,68 ^{ab}	5,39±0,47 ^b	5,19±0,61 ^b	-	+	-
Tissu adipeux épidydimaire	11,6±1,23 ^a	10,26±1,31 ^{ab}	9,5±0,45 ^{ab}	7,92±0,75 ^b	+	+	-
Tissu adipeux rétropéritonéal	13,31±0,81	12,26±1,6	10,09±0,95	8,98±0,95*	-	+	-
Tissu adipeux sous-cutané	24,45±3,18	21,77±3,51	19±0,96	17,35±1,17	-	-	-
Tissu adipeux brun	1,84±0,14	1,84±0,42	1,22±0,2	1±0,13	-	+	-

4.4.9. Analyses biochimiques

La concentration des TG hépatiques est diminuée significativement pour les animaux nourris en HPFOS en comparaison avec les autres groupes. Chez les animaux nourris en régime HP, on observe des tendances pour la diminution de la concentration des acides gras non estérifiés ($p=0,065$ pour HP et $p=0,068$ pour HPFOS) et pour la diminution de la concentration des TG sanguins ($p=0,052$ pour HPFOS) en comparaison aux animaux nourris en NP. Aucune diminution significative n'est observée pour la concentration de glucose, d'HDL et de cholestérol par comparaison avec le groupe témoin (NP) (**Tableau 18**).

Tableau 18: Dosages biochimiques après l'ingestion des régimes normolipidiques enrichis en FOS, en protéine(HP) ou en FOSHP.

Deux lettres différentes: $p<0,05$. **P**: protéines; **F**: FOS; **P x F**: Interaction protéines FOS. Tendances au niveau des groupes par comparaison au groupe NP. *: $p=0,065$; **: $p=0,068$; ***: $p=0,052$.

[] mmol/L	NP	NPFOS	HP	HPFOS	Analyses statistiques		
					F	P	P x F
Glucose	11,05±0,4	10,69±0,58	11,12±0,6	10,23±0,65	-	-	-
NEFA	1,22±0,15	1,19±0,27	0,62±0,08*	0,61±0,07**	-	+	-
HDL	0,73±0,05	0,66±0,06	0,69±0,08	0,73±0,06	-	-	-
Cholestérol	1,24±0,06	1,16±0,06	1,09±0,12	1,1±0,09	-	-	-
TG sanguine	1,37±0,26	1,17±0,24	0,76±0,08	0,65±0,07***	-	+	-
TG hépatique	8,02±0,62 ^a	7,09±0,49 ^{ab}	8,17±0,77 ^{ab}	5,11±0,26 ^b	+	-	-

4.4.10. Etude de l'expression hypothalamique des neuropeptides et leurs récepteurs

Les résultats de PCR (RLP13A) montrent une augmentation significative de l'expression de l'ARNm du neuropeptide AgRP pour le groupe HPFOS (34%) par comparaison au groupe contrôle NP (**Tableau 19**; $p=0,0015$). On observe aussi une augmentation de l'expression hypothalamique de CRH au niveau du groupe HPFOS (33,7% ; $p=0,0163$) par rapport au groupe témoin NP. De plus, l'expression de MC4R augmente (29% ; $p=0,0045$) au niveau des animaux

nourris en HPFOS comparé aux animaux nourris en NP. L'expression de NPY a tendance ($p=0.066$) à augmenter (pour le groupe NPFOS (27%) par rapport au groupe témoin.

Tableau 19: Expression hypothalamique de l'ARNm des neuropeptides (RPL13A) après l'ingestion des régimes normolipidiques enrichis en FOS, en protéine (HP) ou en FOSHHP.

Deux lettres différentes: $p<0,05$. **P:** protéines; **F:** FOS; **P x F:** Interaction protéines FOS. * Tendance ($p=0,066$).

	NP	NPFOS	HP	HPFOS	Analyses statistiques		
					F	P	P x F
POMC	4,26±0,42	6,04±0,6	4,52±1,02	4,79±0,61	-	-	-
CART	2,2±0,23	2,65±0,14	2,05±0,16	2,15±0,1	-	-	-
AgRP	3,67±0,2 ^a	5,2±0,21 ^{ab}	4,42±0,49 ^{ab}	5,58±0,26 ^b	+	-	-
NPY	10,85±1,11	14,89±1,3*	12,52±1,17	12,99±0,98	+	-	-
CRH	1,26±0,08 ^a	1,77±0,21 ^{ab}	1,46±0,12 ^{ab}	1,9±0,1 ^b	+	-	-
MC4R	1,1±0,07 ^a	1,37±0,06 ^{ab}	1,26±0,06 ^{ab}	1,55±0,08 ^b	+	-	-

4.5. Etude de l'effet satiétogène d'oligofructose lors d'un régime hyperprotéique hyperlipidique pendant 5 semaines.

4.5.1. Effet des différents régimes sur la prise alimentaire

Les fibres diminuent significativement la prise alimentaire cumulée (**Figure 32**, $p=0,0098$) au niveau du groupe NP-Lip-FOS (7325,9±177,6 KJ) par rapport au groupe NP-Lip (9261,9±553,6 KJ). Le régime HP-Lip (8180,35±265,7 KJ) et la combinaison oligofructose et protéines (8523,7 ± 360 KJ) n'ont pas d'effet sur la prise alimentaire cumulée comparés groupe NP-Lip (9261,9±553,6 KJ).

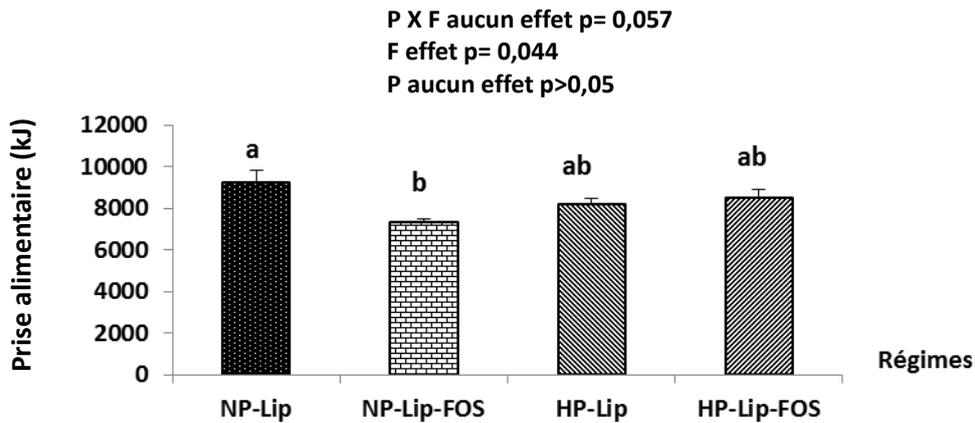


Figure 32 : Prise alimentaire cumulée après l’ingestion des régimes hyperlipidiques enrichis en FOS, en protéine (HP) ou en FOSHHP.

Deux lettres différentes: $p<0,05$. **P**: protéines; **F**: FOS; **P x F**: Interaction protéines FOS.

4.5.2. Influence d’oligofructose sur le gain de poids corporel et le poids des organes

Avant traitement en régimes contenant des fibres, les rats ont tous le même poids corporel ($316,7\text{g}\pm 11,8\text{ g}$, $316,3\pm 5,7\text{ g}$, $315,1\pm 9,2\text{ g}$ et $314,4\pm 4,8\text{ g}$ respectivement pour les groupes NP-Lip, NP-Lip-FOS, HP-Lip et HP-Lip-FOS ; $p>0,05$). Après 5 semaines, les régimes HP-Lip enrichis en oligofructose diminuent significativement (-12,15%) le poids corporel des rats par rapport au groupe NP-Lip. L’ingestion des régimes HP-Lip-FOS diminue significativement le gain de poids (-55,45%) comparé au groupe contrôle. Cependant, les groupes nourris en régime HP-Lip augmentent le poids des reins par rapport aux animaux nourris en régimes NP-Lip-FOS. (**Tableau 20**). Une tendance est observée pour la diminution de la masse maigre pour le groupe HP-Lip-FOS ($p=0,06$). Aucune différence significative n’est observée pour le poids du foie et de carcasse ($p>0,05$).

Tableau 20 : Poids corporel, gain de poids et poids des organes après l'ingestion des régimes hyperlipidiques enrichis en FOS, en protéine (HP) ou en FOSHP.

Deux lettres différentes $p < 0,05$. **P**: protéines; **F**: FOS; **P x F**: Interaction protéines FOS. + : effet significatif ($p < 0,05$) ; - : aucun effet. *tendance: $p = 0,06$.

(g)	NP-Lip	NP-Lip-FOS	HP-Lip	HP-Lip-FOS	Analyses statistiques		
					F	P	P x F
Poids	391,28±18,27 ^a	373,18±6,89 ^{ab}	376,10±12,13 ^{ab}	343,73±6,1 ^b	+	-	-
Gain de poids	76,93±9,65 ^a	59,48±3,54 ^{ab}	65,27±7,30 ^{ab}	34,27±2,29 ^b	+	+	-
Foie	10,45±0,81	9,65±0,27	10,32±0,31	9,22±0,19	-	-	-
Reins	1,93±0,12 ^{ab}	1,80±0,04 ^b	2,16±0,09 ^a	1,99±0,07 ^{ab}	-	+	-
Carcasse	174,30±5,52	172,03±3,91	173,73±5,59	157,48±2,91	-	-	-
Masse maigre	167,22±7,01	172,07±2,19	165,72±5,75	156,80±3,49 [*]	-	-	-

4.5.3. Efficacité des fibres

L'efficacité est le gain de poids (g) sur la prise alimentaire cumulée (g). La combinaison d'oligofructose et des protéines diminue significativement l'efficacité comparée au groupe NP-Lip (**Figure 33**, $p < 0,0001$).

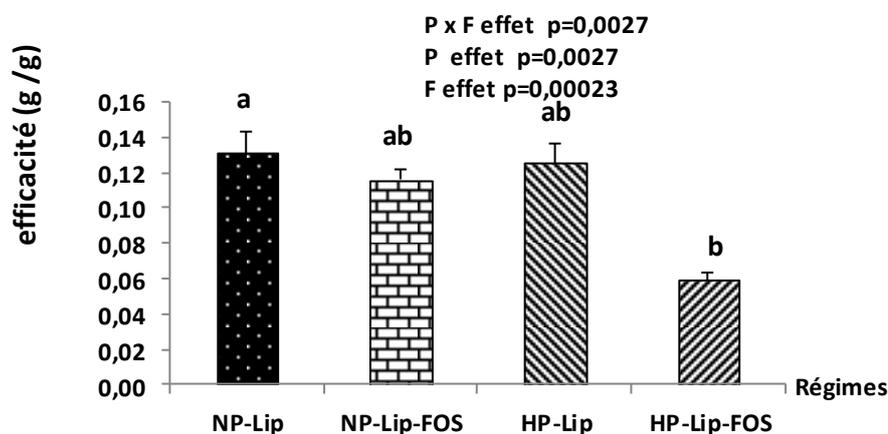


Figure 33: Efficacité des fibres après l'ingestion des régimes hyperlipidiques enrichis en FOS, en protéine (HP) ou en FOSHP.

Deux lettres différentes: $p < 0,05$. **P**: protéine; **F**: FOS; **P x F**: Interaction protéine FOS.

4.5.4. Effet de l'oligofructose sur les différentes parties du tissu adipeux et l'adiposité

Les animaux nourris en régime NP-Lip-FOS et HP-Lip-FOS diminuent significativement le taux d'adiposité comparé aux groupe NP-Lip (**Figure 34**; $p=0,0028$). La combinaison des protéines et des fibres diminue également significativement le taux d'adiposité pour le groupe HP-Lip-FOS par rapport au groupe NP-Lip.

Au niveau des différents tissus adipeux, l'oligofructose administré pendant 5 semaines diminue significativement le poids du tissu adipeux épididymaire, sous cutané et rétropéritonéal (**Tableau 21**) en milieu normoprotéiques hyperlipidiques (NP-Lip-FOS) ou hyperprotéique hyperlipidique (HP-Lip-FOS). Les groupes NP-Lip-FOS, HP-Lip et HP-Lip-FOS ont le poids du tissu adipeux brun significativement diminué par comparaison au groupe NP-Lip.

Les résultats de l'analyse de la variance pour le poids du tissu adipeux brun indique des différences significatives entre les groupes ($p=0,0002$). Dans les groupes HP-Lip, NP-Lip-FOS et HP-Lip-FOS le poids du tissu adipeux brun est diminué significativement par rapport au groupe NP-Lip

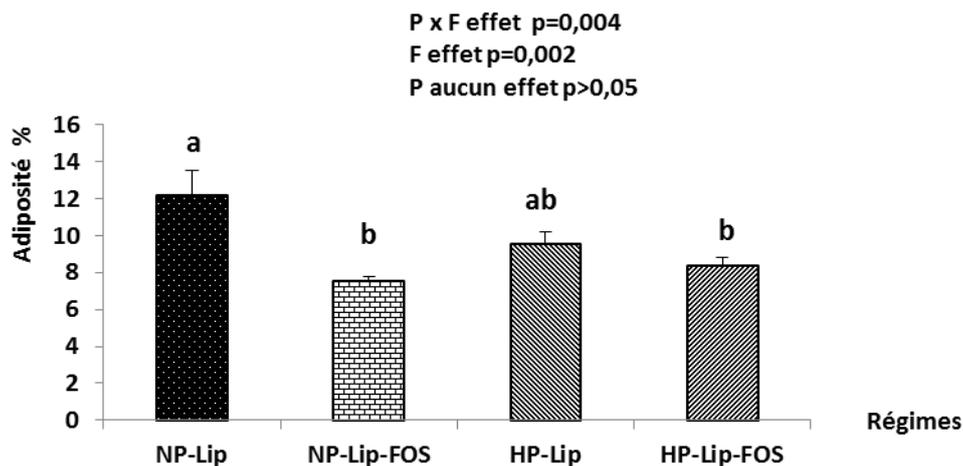


Figure 34: Effet des fibres sur l'adiposité après l'ingestion des régimes hyperlipidiques enrichis en FOS, en protéine (HP) ou en FOSHP.

Deux lettres différentes: $p<0,05$. P: protéines; F: FOS; P x F: Interaction protéine FOS.

Tableau 21: Poids des différentes parties de tissus adipeux après l'ingestion des régimes hyperlipidiques enrichis en FOS, en protéine (HP) ou en FOSHP.

Deux lettres différentes $p < 0,05$. **P**: protéines; **F**: FOS; **P x F**: Interaction protéines FOS. + : effet significatif ($p < 0,05$) ; - : aucun effet ($p > 0,05$).

(g)	NP-Lip	NP-Lip-FOS	HP-Lip	HP-Lip-FOS	Analyses statistiques		
					F	P	P x F
Tissu adipeux mésentérique	6,25±1,09	4,27±0,31	4,42±0,35	3,89±0,28	-	-	-
Tissu adipeux épididymaire	13,06±1,76 ^a	7,36±0,39 ^b	9,80±0,72 ^{ab}	7,70±0,56 ^b	+	-	-
Tissu adipeux sous cutané	13,85±2,05 ^a	7,65±0,60 ^b	10,65±0,96 ^{ab}	8,67±0,76 ^b	+	-	-
Tissu adipeux rétro-péritonéal	15,52±2,69 ^a	8,97±0,48 ^b	11,13±1,44 ^{ab}	8,53±0,58 ^b	+	-	-
Tissu adipeux brun	1,08±0,07 ^a	0,83±0,07 ^b	0,64±0,05 ^b	0,66±0,06 ^b	-	+	+

4.5.5. Analyses biochimiques

Les dosages sanguins montrent que la concentration des TG plasmatiques est diminuée pour les groupes NP-Lip-FOS, HP-Lip et HP-Lip-FOS (**Tableau 22**) par rapport au groupe contrôle. De plus, la concentration des acides gras non estérifiés diminue au niveau des groupes HP-Lip et HP-Lip-FOS comparativement au groupe contrôle NP-Lip. Seul le groupe HP-Lip-FOS montre une diminution de la concentration des TG hépatiques. En revanche, on observe une augmentation de la concentration des HDL-cholestérol pour les animaux nourris en régimes HP-Lip-FOS comparée au groupe NP-Lip. Aucune diminution significative n'est observée concernant la concentration du glucose plasmatique et du cholestérol.

Tableau 22: Analyses biochimiques après l'ingestion des régimes hyperlipidiques enrichis en FOS, en protéine (HP) ou en FOSHP.

Deux lettres différentes : $p < 0,05$. **P**: protéines; **F**: FOS; **P x F**: Interaction protéines FOS. + : effet significatif ($p < 0,05$) ; - : aucun effet ($p > 0,05$).

[] mmol/L	NP-Lip	NP-Lip-FOS	HP-Lip	HP-Lip-FOS	Analyses statistiques		
					F	P	P x F
Glucose	11,92±0,51	10,94±0,21	10,97±0,57	10,72±0,05	-	-	-
NEFA	1,32±0,21 ^a	0,93±0,10 ^{ab}	0,49±0,09 ^b	0,46±0,10 ^b	-	+	-
Plasma HDL	1,02±0,07 ^a	1,06±0,11 ^{ab}	1,19±0,07 ^{ab}	1,36±0,08 ^b	-	+	-
Cholestérol plasmatique	2,1±0,18	2,05±0,19	2,00±0,011	2,27±0,15	-	-	-
TG sérique	2,83±0,48 ^a	1,57±0,17 ^b	0,92±0,07 ^b	0,78±0,14 ^b	+	+	+
TG hépatique	24,44±3,79 ^a	19,43±3,58 ^{ab}	16,25±2,72 ^{ab}	11,56±1,63 ^b	-	+	-

4.5.6. Etude de l'expression hypothalamique des neuropeptides et leurs récepteurs

La combinaison protéines-FOS diminue significativement l'expression hypothalamique du récepteur MC4R par rapport au groupe contrôle. Aucune différence significative n'est observée pour les autres neuropeptides (**Tableau 23**).

Tableau 23: Expression hypothalamique de l'ARNm des neuropeptides (RPL13A) après l'ingestion des régimes hyperlipidiques enrichis en FOS, en protéine(HP) ou en FOSHP.

Deux lettres différentes p <0,05. **P**: protéine; **F**: FOS; **P x F**: Interaction protéine FOS. + : effet significatif (p<0,05) ; - : aucun effet (p>0,05).

	NP-Lip	NP-Lip-FOS	HP-Lip	HP-Lip-FOS	Analyses statistiques		
					F	P	P x F
POMC	7,89±0,44	8,29±0,75	6,49±0,61	6,11±0,67	+	-	-
CART	9,96±0,53	9,51±0,44	9,22±0,55	8,9±0,75	-	-	-
AgRP	5,21±0,51	7,03±0,5	6,93±1,09	5,84±0,68	-	-	-
NPY	4,72±0,21	4,85±0,21	4,96±0,22	5,23±0,37	-	-	-
Y2R	9,83±0,23	10,09±0,47	9,72±0,32	9,42±0,63	-	-	-
CRH	1,89±0,16	2,16±0,16	2,18±0,22	1,5±0,17	-	-	+
MC4R	4,72±0,33 ^{ab}	5,2±0,25 ^a	4,48±0,23 ^{ab}	3,68±0,37 ^b	-	+	+

5. DISCUSSION

L'objectif de mon travail de thèse était d'évaluer l'effet de l'ingestion répétée de certaines fibres combinées ou non à des protéines sur la prise alimentaire, la prise de poids, l'accumulation du tissu adipeux et sur certains paramètres biologiques sanguins et de comprendre et éclairer les mécanismes cérébraux mis en jeu. Nous avons donc conduit deux types d'interventions nutritionnelles : soit par l'ingestion de façon répétée d'un petit repas donné avant le régime contenant une dose de fibres alimentaires qui possède un fort pouvoir anorexigène, soit en modifiant le régime alimentaire pour augmenter la consommation de fibres tout au long de la période alimentaire.

Dans le premier cas (effet d'un petit repas), Nous avons réalisé une étude chez la souris (3 semaines) afin d'étudier l'effet d'ingestion d'en-cas contenant de l'oligofructose, de la gomme de guar ou de l'alginate sur la dépression de la prise alimentaire et la modulation du poids corporel chez la souris. J'ai montré que l'absence d'effet de l'ingestion répétée de ces charges contenant l'une de ces fibres alimentaires sur la prise de poids et l'adiposité était certainement due à l'absence de diminution de la quantité ingérée malgré certaines variations au cours des trois semaines d'intervention.

Dans le second cas (effet des régimes), nous avons tout d'abord mené des expériences de courte durée (1 ou 2 semaines) de façon à déterminer la nature et la dose de fibres alimentaires à incorporer au régime alimentaire pour avoir un effet sur la prise alimentaire. Pour ce faire, j'ai tout d'abord étudié à court terme l'effet satiétogène des doses de 5 et 10% de fibres (gomme de guar, alginate et oligofructose) chez le rat Wistar et suivi l'évolution de la prise alimentaire, du poids et de la composition corporelle. Le résultat de cette étude, m'a permis de choisir l'oligofructose à une dose de 10%. Par la suite, nous avons ainsi étudié si la combinaison entre les protéines et les fibres (oligofructose) présentait un effet synergique sur la diminution de la prise alimentaire et l'accumulation de la masse grasse chez des rats nourris pendant 5 semaines dans un contexte de régime normolipidique ou bien hyperlipidique.

5.1. Effet de l'ingestion des fibres sur la prise alimentaire chez les rongeurs

5.1.1. Effet de l'ingestion d'un petit repas riches en fibres sur le comportement et la prise alimentaire chez la souris nourrie avec un régime normoprotéique normolipidique

Notre expérience a montré que les trois types de fibres alimentaires, à savoir la gomme de guar ou l'alginate ou l'oligofructose, incorporés dans un petit repas, produisent une baisse de la

prise alimentaire quotidienne totale pendant la première semaine et que cet effet disparaît au cours du temps (à partir de la deuxième semaine de traitement).

Les fibres alimentaires testés réduisent significativement la dose totale quotidienne de nourriture ingérée après une semaine de traitement et confirment les résultats de la littérature sur les effets de la gomme de guar sur la suppression aiguë de la prise alimentaire chez les rongeurs (Rasoamanana *et al.*, 2013 ; Rasoamanana *et al.*, 2012 ; Davies *et al.*, 1991) et chez l'homme (Wanders *et al.*, 2011) et celle de l'alginate chez l'homme (Georg Jensen *et al.*, 2012 ; Wanders *et al.*, 2013). La diminution de la prise alimentaire induite par la gomme de guar dans notre expérience contraste avec les résultats d'une autre étude utilisant une charge de GG plus faible (0,52 g de gomme de guar/kg de poids corporel dans notre étude et 0,1 g de gomme de guar/kg de poids corporel dans celle de Wanders (Wanders *et al.*, 2013). L'effet de l'oligofructose sur la prise alimentaire lors de la première semaine (2 à 7 jours) complète les résultats obtenus antérieurement (Cani *et al.*, 2006 ; Cani *et al.*, 2005 ; Parnell et Reimer, 2009 ; Hess *et al.*, 2011). Par ailleurs, au cours de la première semaine, l'analyse de l'évolution de la prise alimentaire pendant la journée a révélé que la diminution de la prise de nourriture induite par les trois fibres alimentaires avait une apparition tardive. L'accès à la nourriture est limité à la période nocturne dans cette étude et l'absence d'effet dans la première partie de la période nocturne pourrait être due à une faim relative des souris après une période sans nourriture (période de jour). L'effet de ces fibres sur la prise alimentaire a disparu à compter de la deuxième semaine de traitement quelles que soit les fibres alimentaires testées.

Quelques rares études ont étudié les effets à long terme des fibres sur la prise alimentaire. Seulement les fructo-oligosaccharides ont été étudiés chez l'Homme et le rat (Parnell et Reimer, 2009 ; Cani *et al.*, 2006 ; Cani *et al.*, 2005). Ces études ont montré une inhibition maintenue de la prise de nourriture induite spécifiquement par l'oligofructose, contrairement aux résultats observés dans ce travail. La divergence des résultats entre ces études et ceux de notre expérience peut être attribuée à la différence de modèle d'étude (humaine/rat vs. souris) ou de protocole (modèle obèses et/ou haute régime pauvre en graisses vs modèle de poids normal/alimentation équilibrée dans notre étude) ou le modèle d'ingestion de fibres (petit repas) dans notre étude versus fibres mixte avec un régime alimentaire dans l'étude de Cani, (2005).

La dose d'oligofructose ne semble pas expliquer la différence. Chez les humains une faible dose a été utilisé (0,3 g de fructo-oligosaccharides / kg de poids corporel (Cani *et al.*, 2005 ; Parnell et Reimer, 2009) relativement à notre dose (1,28 g de fructo-oligosaccharides/kg de poids corporel), tandis que chez le rat une très forte dose a été administrée (10 g de fructo-

oligosaccharides/kg de poids corporel (Cani *et al.*, 2005). Quant à la gomme de guar et à l'alginate, il n'y a que peu de données concernant les effets d'une ingestion à long terme. A notre connaissance, un seul travail a étudié l'impact de l'apport à long terme de la gomme de guar (45 semaines) sur le poids corporel et le stockage des graisses, cependant l'effet intrinsèque de la gomme de guar n'était pas disponible à partir de cette étude car la gomme de guar a été comparée directement à la fibre insoluble dans la même dose (absence de témoin avec un faible niveau de fibres) (Isken *et al.*, 2010).

L'absence d'effet de l'ingestion répétée de ces charges contenant l'une de ces fibres alimentaires sur la prise de poids et l'adiposité est certainement due à l'absence de diminution de la quantité ingérée. Nous avons montré que la diminution de la prise alimentaire induite par l'ingestion de charges de fibres alimentaires disparaît au cours du temps (après une semaine). Les mécanismes physiologiques précisant cette perte d'efficacité au cours du temps restent inconnus et nous devons faire de futurs travaux devront y répondre.

Malgré l'absence d'effet significatif sur la consommation totale de nourriture quotidienne, un effet dans une période précise pendant la journée a été constatée : les trois fibres alimentaires ont diminué l'ingestion de nourriture dans la première partie de la nuit (1-3 heures), après trois semaines de traitement. Cette réduction semble être liée à une variation de la taille du repas (22% dans 1h et 36% dans 3h) au cours de cette période. Cette légère diminution de la taille est donc la conséquence d'une légère diminution de la durée de chaque apport sans modification de la vitesse d'ingestion. Ceci indique que pendant cet intervalle précis, une augmentation du rassasiement s'est produite. L'apparition du rassasiement fait suite à l'absorption du fructo-oligosaccharide fermentescible, ou de fibres devenant visqueuse avant l'ingestion (GG) ou encore de fibres développant leur viscosité après l'ingestion (AL). Cette diminution de l'apport alimentaire est liée au rassasiement comme suggéré par les travaux antérieurs menés au laboratoire avec la gomme de guar (Rasoamanana *et al.*, 2012 ; Rasoamanana *et al.*, 2013). La variation faible mais significative de la structure du repas peut expliquer l'inhibition de l'apport total de nourriture quotidienne. En dépit de cette tendance, la quantité d'énergie totale quotidienne ingérée dans le groupe témoin reste statistiquement similaire à celle des groupes traités pour chaque fibre. Cela suggère qu'aucune des trois fibres alimentaires a déclenché un niveau significatif de signalisation orexigène ou anorexigène par rapport au groupe témoin.

5.1.2. Effet anorexigène d'ingestion à courte terme des régimes riches en fibres chez le rat

L'objet de cette partie expérimentale était de choisir la nature et la quantité de fibres alimentaires à utiliser pour enrichir des régimes du rat afin d'avoir un effet sur la prise alimentaire et sur leur composition corporelle. La première expérience a mis en évidence que l'ingestion des régimes enrichis avec 5% de fibres (gomme de guar, oligofructose et alginate) pendant une semaine diminuait la prise alimentaire seulement dans le cas de la gomme de guar. Si on augmentait la dose de fibres alimentaires à 10%, l'ingestion des trois régimes diminuaient la prise alimentaire (gomme de guar : -25,6% ; FOS : -20% et alginate : -13%).

Compte tenu de l'effet anorexigène très intéressant de la gomme de guar et de l'oligofructose, nous avons choisi ces deux fibres afin de mesurer leurs effets sur une plus longue durée (deux semaines). Les rats ont été répartis en 4 groupes : un groupe témoin et trois groupes recevant de la gomme de guar (10%GG) ou de l'oligofructose (10%FOS) ou un mélange des deux (5%GG5%FOS). Les trois régimes contenant des fibres ont diminué l'adiposité des rats en comparaison avec celle du groupe témoin. L'ingestion d'en cas contenant de la gomme de guar, mais pas du FOS ni du mélange des deux fibres, se traduit par une diminution de la glycémie avec aucun effet sur les triglycérides plasmatiques. L'oligofructose et le mélange (5%GG-5%FOS) ont diminué la prise alimentaire tandis que la gomme de guar n'a montré aucun effet. En fonction de ces résultats, et du fait de la viscosité extrême du régime contenant la gomme guar, et pour ne pas multiplier de façon exagérée le nombre de groupes d'animaux, l'oligofructose a été retenu pour mener une étude approfondie à long terme.

5.1.3. Comparaison entre les effets des protéines et d'oligofructose sur la prise alimentaire

Au cours de ces expériences, j'ai étudié l'effet d'un enrichissement combiné entre les protéines et les fibres (oligofructose) sur la diminution de l'énergie ingérée et les conséquences sur la composition corporelle, les principaux paramètres biochimiques et les mécanismes neuronaux associés chez des rats nourris avec des régimes normolipidiques ou bien hyperlipidiques. Deux études ont été menées : dans la première expérience, nous avons examiné l'effet de l'ingestion pendant 5 semaines d'un régime normoprotéique-normolipidique ou hyperprotéique-normolipidique, contenant 10% d'oligofructose. Dans la deuxième expérience, nous avons utilisé un régime normoprotéique-hyperlipidique ou un régime hyperprotéique-hyperlipidique contenant 10% d'oligofructose.

Nos résultats montrent que les effets dépresseurs de la prise alimentaire de FOS et des protéines alimentaires n'ont aucun effet synergique et au contraire ont été inhibés dans le cas des régimes hyperlipidiques. Les FOS ont un effet dépresseur de la prise alimentaire chez le rat à la fois lors d'un régime normolipidique (-22.9%) ou hyperlipidique (-20.9%). Ceci est en accord avec les résultats obtenus par Cani *et al.*, (2005) qui avaient aussi montré que l'ingestion pendant 15 jours de 10% d'oligofructose dans un régime hyperlipidique induisait une dépression de la prise énergétique chez le rat. Cependant ce résultat pourrait être fibre dépendante, en effet un régime hyperlipidique, contrairement à un régime normolipidique (voir expérience précédente) contenant de la gomme de guar ou des fibres de céréales, n'a aucun effet sur la prise alimentaire chez la souris (Isken *et al.*, 2010).

Les protéines induisent une dépression de la prise alimentaire qui dans le cas de notre expérience ne s'exprime que dans le cas des régimes normolipidiques (-17.0%). Ce résultat est en accord avec ceux obtenus dans des études précédentes (Bensaid *et al.*, 2003, Weigle *et al.*, 2005 ; Pichon *et al.*, 2006). Cette absence d'effet dans le cas des régimes hyperlipidiques pourrait être le fait du type de protéines alimentaires utilisées : ici, les protéines totales de lait. Pichon *et al.*, (2008) avaient montré un effet plus important de dépression de la prise alimentaire quand la protéine était de la β -lactoglobuline en comparaison avec la protéine totale de lait.

Par contre, dans le cas d'une association fibres et protéines dans le régime, FOS ne montre pas d'effet synergique en présence de protéines dans le cas d'un régime normolipidique et même un amoindrissement des propriétés anorexigéniques des deux constituants dans le cas des régimes hyperlipidiques. Cette perte d'effet avait déjà été remarquée dans des études précédentes quand des charges étaient données à court terme à des souris (Rasoamanana *et al.*, 2012). Cependant aucune explication n'a pour le moment été trouvée.

5.2. Effet des fibres sur le poids corporel et le tissu adipeux

La gomme de guar, l'oligofructose et un mélange gomme de guar-oligofructose induisent un effet significatif sur la réduction du gain de poids corporel et du tissu adipeux à court terme (une à deux semaines) lorsqu'ils sont inclus dans les régimes alimentaires normoprotéiques normolipidiques. Ces résultats sont conformes à ceux de travaux précédents qui ont montré le même effet pour la gomme de guar et l'oligofructose sur le gain de poids corporel (Frias et Sgarbieri, 1998 ; Kuo *et al.*, 2009 ; Hess *et al.*, 2011). Par contre, cet effet s'estompe à plus long terme.

En fait, la capacité de la gomme de guar à contrer l'accumulation des graisses dans le corps est restée relativement peu mise en évidence dans les études disponibles (Overton *et al.*, 1994 ; Brighenti, 2007). Les seules données disponibles ont montré que l'utilisation d'une forte dose de gomme de guar diminue le stockage des graisses dans les tissus (Davies *et al.*, 1991). Ainsi, notre travail a mis en évidence qu'alternativement l'oligofructose et la gomme de guar ne détenant pas les mêmes propriétés pouvaient également réduire l'évolution de l'accumulation de graisse dans le corps. En outre, la gomme de guar par sa viscosité peut ralentir le transit gastro-intestinal et déclencher la signalisation impliquée dans le contrôle de l'homéostasie énergétique (Raosamanana *et al.*, 2012). Nos résultats révèlent que la gomme de guar possède un effet plus important que le mélange gomme de guar-oligofructose sur la réduction du taux de tissu adipeux. Cette diminution touche tous les quatre types de tissu adipeux blanc: l'épididymaire, le sous cutané, le mésentérique et le rétropéritonéal. C'était déjà le cas d'une étude de 3 semaines qui expliquait la réduction du taux du tissu adipeux épидидymaire (-29%) par l'effet de l'ingestion de 5% de la gomme de guar sur la diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase (Deshaies *et al.*, 1990). Selon Yamada *et al.*, (2003), l'ingestion chez les rats de 5% de fibres pendant 3 semaines montre que la glucomannane induit une diminution dans le poids du tissu adipeux épидидymaire plus efficace que la gomme de guar. Cependant, une étude à long terme (45 semaines) faite par Isken *et al.*, (2010), a révélé que le poids de tissu adipeux est plus important chez des souris consommant des fibres solubles (10% de gomme de guar) par rapport à des fibres non solubles (10% des fibres d'avoine). Enfin, dans une autre étude, la consommation d'oligofructose chez les souris induit une légère accumulation du tissu adipeux sous cutané (Dewulf *et al.*, 2011).

La manière par laquelle la gomme de guar affecte le stockage des graisses semble être associée à un effet mécanique par la captation des lipides sur la gomme de guar (Minekus *et al.*, 2005 ; Santas *et al.*, 2012). En outre, la gomme de guar peut également favoriser l'excrétion de la bile véhiculant les acides gras dans les matières fécales (Levrat-Verne *et al.*, 2000) par lequel l'accumulation de graisse peut être réduite. Le mécanisme par production d'AGCC par le microbiote intestinal est également possible (Jakobsdottir *et al.*, 2013 ; Stewart et Slavin, 2006), mais n'est pas considéré comme le principal mode d'action de la gomme de guar (Stewart et Slavin, 2006).

L'ingestion pendant 5 semaines de régimes riches en FOS n'induit pas de différence significative de prise de poids que ce soit en régime hyperlipidique ou normolipidique. La différence de résultats avec l'étude réalisée par Cani *et al.*, 2005 pourrait être due à des différences de protocoles notamment celles concernant la teneur en glucides des régimes. Par exemple, Delmée *et al.*, (2006) ont montré, chez la souris, un effet FOS sur la prise alimentaire,

la prise de poids et le tissu épidydimaire quand le régime était hyperlipidique et sans glucides mais pas avec le régime hyperlipidique et hyperglucidique.

Lorsque le régime est hyperlipidique, on observe une diminution des tissu adipeux, épidydimaire, sous cutané, rétropéritonéal et total qui pourrait être en partie due à une baisse de la prise alimentaire dans le groupe FOS. Le mécanisme par lequel l'oligofructose diminue l'accumulation de la masse grasse ne semble pas lié comme pour la gomme de guar à un effet mécanique car ces fibres n'ont aucune incidence sur la viscosité. Ceci pourrait aussi s'expliquer par l'effet de FOS sur la diminution de la concentration en triglycérides ce qui limiterait la capacité de stockage des lipides dans le tissu adipeux dans le cas des régimes hyperlipidiques. Le mécanisme explicatif pourrait être la fermentabilité de FOS dans le colon (Roberfroid *et al.*, 2010) ce qui produit des acides gras à chaînes courtes par une modulation du microbiote qui aurait pour conséquence la régulation du stockage des lipides (Delzenne et Cani, 2011).

Dans le cas de l'enrichissement en protéines, il y a une tendance à un moindre poids final dans le cas du régime normolipidique mais pas hyperlipidique. Dans le cas des deux types de régimes, il n'y a pas d'effet sur le tissu adipeux total ou sur les différents tissus adipeux. La perte de poids est en conformité avec les travaux antérieurs concernant les régimes hyperprotéiques normolipidiques (Jean *et al.*, 2001, Bensaid *et al.*, 2003) ; de même pour l'absence de perte de poids dans le cas des régimes hyperprotéiques hyperlipidiques (Chevalier *et al.*, 2010, Chaumontet *et al.*, 2015). Par contre, l'absence de baisse de teneur en tissu adipeux total est surprenante au moins dans le cas des régimes normolipidiques, (bien qu'on observe malgré tout un effet des protéines sur la diminution du tissu adipeux mésentérique), car elle a été montrée à plusieurs reprises (Jean *et al.*, 2001, Lacroix *et al.*, 2004).

Par contre, l'ingestion pendant 5 semaines de régimes riches en FOS et en protéines a pour conséquence un moindre poids total que les régimes soient normo-ou hyper-lipidiques en comparaison avec les régimes témoins. Cet effet n'est pas la conséquence d'une diminution de l'énergie quotidienne ingérée au moins dans le cas des régimes hyperprotéiques normolipidiques

5.3. Effet des fibres sur les paramètres biologiques

Gomme de guar versus FOS. L'ingestion d'un régime normoprotéique normolipidique (NP) enrichi en gomme de guar pendant 2 semaines n'induit pas de diminution de la concentration des triglycérides (même s'il y a une tendance ; $p=0,06$) malgré une diminution de l'adiposité. Ceci est contraire aux résultats de Deshaies *et al.*, (1990), et Frias et Sgarbieri (1998) où la gomme de guar à 10% diminuait la concentration de triglycérides. Une forte dose de gomme de guar (1g/hamster) partiellement hydrolysée ajoutée à un régime hyperlipidique pendant 4 semaines

diminue aussi le niveau des triglycérides chez les hamsters (Kuo *et al.*, 2009). On observe une tendance à la diminution des triglycérides plasmatiques avec la gomme de guar à 10% mais aucun effet avec l'oligofructose et le mélange GGFO5. Ces résultats sont en contradiction avec des études menées chez des rats nourris avec un régime riche en glucides contenant 10% d'oligofructose qui montraient une diminution des taux plasmatiques de TG de 38 % mais avec des compositions différentes de régimes et sur un temps plus long (Cani *et al.*, 2005). Cette diminution est associée à de plus faibles concentrations de phospholipides plasmatiques et est principalement due à une diminution de la concentration plasmatique de VLDL-TG dans l'état post-absorptif avec une diminution de l'expression et de l'activité de la voie de la lipogenèse hépatique (Beylot, 2005).

Les rats nourris avec 10% de gomme de guar ont une réduction de la glycémie postprandiale en comparaison avec le groupe témoin. Il faut noter que la glycémie est élevée dans le groupe témoin car les animaux n'étaient pas à jeun. Les travaux de Fairchild *et al.*, (1996), montraient que la gomme de guar diminuait la concentration de glucose postprandial après 60 min et 120 min chez l'Homme de poids corporel normal. De même l'inclusion de fibres viscosifiantes (gomme de guar et alginate) dans des barres croustillantes diminuaient significativement la concentration du glucose postprandial à 15, 30,45 et 120 min chez l'Homme (Williams *et al.*, 2004). Selon Delmée *et al.*, (2006), chez des souris nourries avec 10% d'oligofructose dans un régime riche en lipide, la glycémie diminuait par rapport au régime témoin (riche en lipides). De même, l'oligofructose (10%) ingéré pendant 30 jours chez le rat, réduit la glycémie postprandiale de 17% (Kaur et Gupta, 2002). Par contre, dans nos résultats, aucun effet significatif de l'oligofructose sur la glycémie n'est observé, cela peut être dû au type d'oligofructose utilisé, car dans notre étude l'oligofructose est produit à partir de la betterave tandis que l'oligofructose utilisé dans l'étude de Delmée est synthétisé d'un mélange de glucosyl-(fructosyl)_n-fructose et (fructosyl)_n-fructose.

FOS versus protéines. Les régimes riches en FOS, qu'ils soient hyperlipidiques, voient seulement leur concentration en tryglycérides sanguins diminuer, tandis que le FOS dans les régimes normolipidiques ne montrent aucun effet sur la diminution de concentration des TG sériques. Il n'y a pas d'effet significatif sur les autres paramètres sanguins étudiés : triglycérides hépatiques, acides gras non estérifiés cholestérol HDL plasmique et glucose plasmatique. Ces résultats sont en accord avec Kaume *et al.*, (2011) où l'ingestion des régimes contenant 5% de FOS diminuait la concentration de 12% des lipides totaux dans les foies des rats obèses par rapport aux rats obèses sous régime normal.

Les régimes riches en protéines normolipidiques ne montrent qu'une tendance de diminution des acides gras non estérifiés avec aucun effet significatif sur les autres paramètres sanguins étudiés : triglycérides hépatiques, cholestérol, cholestérol HDL palmatique et glucose plasmatique. Dans le cas des régimes riches hyperlipidiques, l'effet de l'ingestion des régimes riches en protéine se traduit par une diminution de la concentration en triglycérides hépatiques et sanguins et aussi en acides gras non estérifiés sans effet significatif sur les triglycérides hépatiques, le cholestérol, le cholestérol HDL palmatique et le glucose plasmatique. Ceci est en conformité avec les résultats présentés dans l'article Pichon *et al.*, (2008). Néanmoins, l'importance de ces résultats est dépendant non pas de la protéine utilisée mais du ratio glucides /lipides du régime. L'absence d'effet sur la concentration du glucose plasmatique avait déjà été montrée dans des études précédentes (Maurer et Reimer, 2011).

L'ingestion répétée de régimes hyperlipidiques riches en FOS et en protéines se traduit par une diminution de la concentration en triglycérides hépatiques et sanguins et aussi en acides gras non estérifiés sans modification des autres paramètres : cholestérol, cholestérol HDL palmatique et glucose plasmatique. Ces résultats sont conformes à ceux de Pichon *et al.*, (2008) comme expliqué précédemment. Il est néanmoins difficile de comparer nos résultats avec ceux de la littérature car jusqu'à présent peu de données sont disponibles sur l'effet combiné de l'oligofructose et des protéines sur les paramètres biologiques

5.4. Comparaison entre les effets des protéines et de l'oligofructose sur l'expression des neuropeptides dans l'hypothalamus

Les effets de la diminution de la prise alimentaire induite par les fibres peuvent –elles s'expliquer par une modification de l'expression des neuropeptides hypothalamiques ?

Lors de la première étude chez la souris et qui étudiait l'effet d'un petit repas contenant du FOS dans un régime normolipidique nous n'avons observé aucune variation de l'expression des gènes codant pour les neuropeptides orexigènes AgRP / NPY, les neuropeptides anorexigènes POMC / CART et pour le récepteur hypothalamique MC4R après 3 semaines, ce qui induit une absence de modification de la prise alimentaire par un petit repas riche en fibre. L'expression de l'ARNm a été mesurée 90 minutes après l'administration du petit repas, temps optimal pour mesurer l'expression des ARNm des gènes codant les neuropeptides impliqués dans le contrôle de l'homéostasie énergétique dans (Valen *et al.*, 2011).

Dans le laboratoire, une étude précédente à court terme (2jours) chez la souris mais avec un gavage intragastrique d'un mélange contenant des fibres alimentaires (gomme de guar+

oligofructose dans de l'huile de colza) montrait une augmentation de l'expression du neuropeptide POMC ainsi que de son récepteur MC4R correspondant avec une diminution de la prise alimentaire (Rasoamanana, 2012). Cette différence entre les effets des fibres par rapport à notre étude peuvent être liée au mode de l'ingestion des fibres (petit repas versus gavage intragastrique), à la durée d'étude (3 semaines versus 2 jours) ou bien à la composition des charges (normolipidique versus riche en lipides).

Dans le contexte normolipidique l'ingestion de FOS induit une augmentation de l'expression d'AgRP et NPY, deux neuropeptides orexigènes ce qui pourrait signifier que la forte diminution de la prise alimentaire induit une auto-régulation (rétro-contrôle), ce qui induirait une augmentation de l'expression d'AgRP. Ce mécanisme pourrait être impliqué pour défendre l'organisme contre des modifications nutritionnelles tels que la faible disponibilité en macronutriments occasionnée par l'ajout de fibres (Pillot *et al.*, 2011). Mais certaines études sont en contradiction avec nos résultats : par exemple chez des rats nourris avec une fibre (amidon résistant) on observait une stimulation de l'expression des ARNm de POMC dans le noyau arqué non concomitante avec une diminution de NPY et d'AgRP (Shen *et al.*, 2009) Par ailleurs, les fibres de β -glucane de l'avoine (7%) ont la capacité de diminuer l'expression des ARNm des neuropeptides NPY dans le noyau arqué chez les souris (Huang *et al.*, 2011). Dans nos études la quantification des ARNm a été faite dans l'hypothalamus ce qui pourrait expliquer ces différences puisque NPY est exprimé dans d'autres régions hypothalamique que le noyau arqué. D'autre part le type de fibres utilisé est différent (amidon résisitant ou β -glucan) et les temps d'exposition également (10 semaines pour la première expérience, 6 semaines pour la 2^{ème} étude).

Dans l'expérience où les animaux sont nourris avec le régime hyperlipidique, l'expression de MC4R diminue dans le groupe HP-Lip-FOS de façon significative 90 minutes après le petit repas administré avant l'abattage comparé au groupe témoin. Cet effet apparemment contradictoire pourrait être dû aux protéines qui induisent un taux de leptine diminué lié à la diminution de la masse grasse qui induiraient une diminution de l'expression hypothalamique de POMC (non significative) et par conséquent de MC4R (Chaumontet *et al.*, 2015). Cependant on ne retrouve pas cet effet avec le groupe fibre (NP-Lip-FOS) malgré une diminution de la masse grasse. Un dosage de leptine serait nécessaire pour confirmer ou infirmer ces hypothèses.

6. CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Les objectifs principaux de cette thèse étaient (i) de caractériser l'effet des petits repas riches en fibres sur le comportement alimentaire (ii) d'étudier l'effet d'ingestion à court terme des régimes riches en fibres sur la prise alimentaire et la composition corporelle, (iii) d'étudier l'effet combiné de l'ingestion de régimes riches en fibres et en protéines dans un contexte de régimes normolipidiques ou hyperlipidiques sur la prise alimentaire, l'accumulation de la matière grasse (iv) et enfin de comprendre les mécanismes centraux et biologiques mis en jeu. Les travaux réalisés dans cette thèse ont montré que :

- L'administration répétée pendant trois semaines des fibres dans des petits repas a fait disparaître l'effet de ces fibres au cours du temps ce qui a donné comme résultat l'absence de différences significatives lors de l'expression hypothalamique des neuropeptides anorexigènes et orexigènes.

- L'ingestion de régimes normolipidiques riches en fibres de gomme de guar, ou d'alginate ou d'oligofructose induit une diminution de la prise énergétique et du gain de poids après une semaine de traitement chez le rat. Après deux semaines d'ingestion, l'oligofructose et le mélange gomme de guar oligofructose, mais pas la gomme de guar, ont diminué la prise alimentaire tandis que la diminution de la prise alimentaire induite par n'est pas significative. Ceci s'est accompagné d'une diminution de l'accumulation de la masse grasse à court terme (2 semaines) chez le rat.

- A long terme l'ingestion simultanée pendant 5 semaines d'un régime riche en oligofructose et en protéines dans un contexte de régime normolipidique perd sa capacité à diminuer l'accumulation de la masse grasse malgré une dépression de la prise énergétique. Cependant, les fibres ont diminué la concentration des triglycérides hépatiques tandis que les protéines ont une tendance sur la diminution des acides gras non estérifiés et les triglycérides plasmatiques.

- Dans un contexte d'un régime hyperlipidique, l'oligofructose diminue la prise alimentaire ce qui induit une diminution du poids corporel, de l'adiposité et la concentration des triglycérides plasmatiques. L'interaction entre protéines et oligofructose dans le régime alimentaire fait disparaître la diminution de la prise alimentaire mais possède un effet synergique sur la diminution de l'adiposité et de la concentration des triglycérides plasmatiques.

En perspective, il faudrait compléter les résultats de cette thèse dans les prochaines études avec pour objectif de :

- Comprendre le mécanisme de ces fibres sur la flore colique et sur la production des acides gras à courte chaînes ;
- Etudier l'effet à long terme des autres fibres comme le β -glucane sur la prise alimentaire et la composition corporelle, ainsi de déterminer les mécanismes centraux et périphériques mise en jeux.
- Déterminer si l'effet d'autre protéines telles que des protéines végétales, ou d'autres protéines animales par exemple, combinées à des fibres modifierait les conclusions obtenues avec du lactosérum et ceci quel que soit le type des régimes utilisés (normolipidiques ou bien hyperlipidiques) ;
- En résumé nos travaux ont globalement montré qu'il n'y avait pas d'effet synergique de l'ingestion de fructooligosaccharides et de protéines de lactosérum sur la diminution de la prise alimentaire et l'accumulation de la masse grasse chez des rats nourris pendant 5 semaines dans un contexte de régime normolipidique ou bien hyperlipidique. Cependant des études cliniques à long terme permettront de confirmer et finaliser l'effet de l'oligofructose et des protéines sur la prise énergétique et le poids corporel en mesurant l'effet de cette combinaison sur les paramètres biologiques.

RÉFÉRENCES

- ABBOTT C. R., SMALL C. J., KENNEDY A. R., NEARY N. M., SAJEDI A., GHATEI M. A. & BLOOM S. R., (2005). Blockade of the neuropeptide Y Y2 receptor with the specific antagonist BIIE0246 attenuates the effect of endogenous and exogenous peptide YY (3-36) on food intake. *Brain Res*, 1043: 139-44.
- ABENHAIM L., MORIDE L., BRENOT F., RICH S., BENICHOU J., KURZ X., HIGENBOTTAM T., OAKLEY C., WOUTERS E., AUBIER M., SIMONNEAU G. & BÉGAUD B., (1996). Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine*, 335(9): 609-616.
- ADAM T. C. and WESTERTERP-PLANTENGA M. S., (2005). Glucagon-like peptide-1 release and satiety after a nutrient challenge in normal-weight and obese subjects. *Br J Nutr*, 93: 845-51.
- ADRIAN T. E., FERRI G. L., BACARESE-HAMILTON A. J., FUESSL H. S., POLAK J. M. & BLOOM S. R., (1985). Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology*, 89: 1070-7.
- AHIMA R. S. and ANTWI D. A., (2008). Brain regulation of appetite and satiety. *Endocrinol Metab Clin North Am.*, 37(4): 811-823.
- AIR E. L., STROWSKI M. Z., BENOIT S. C., CONARELLO S. L., SALITURO G. M., GUAN X. M., LIU K., WOODS S. C. & ZHANG B. B., (2002). Small molecule insulin mimetics reduce food intake and body weight and prevent development of obesity. *Nat. Med.*, 8 (2): 179–183.
- ALBRECHT J., SCHREDER T., KLEEMANN A. M., SCHOPF V., KOPIETZ R., ANZINGER, A., DEMMEL M., LINN J., KETTENMANN B. & WIESMANN M., (2009). Olfactory detection thresholds and pleasantness of a food-related and a non-food odour in hunger and satiety. *Rhinology*, 47: 160-5.
- ANAND B. K., CHHINA G. S., SHARMA K. N., DUA S. & SINGH B., (1964). Activity of single neurons in the hypothalamic feeding centers: effect of glucose. *Am J Physiol*, 207: 1146-1154.
- ANAND B. K. and BROBECK J. R., (1951). Hypothalamic control of food intake in rats and cats. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 24: 123-140.

- ANDERSON G. H. and WOODEND D., (2003). Effect of glycemic carbohydrates on short-term satiety and food intake. *Nutr Rev*, 61: S17-26.
- ANDERSON J. W., BAIRD P., DAVIS JR. R.H., FERRERI S., KNUDTSON M., KORAYM A., WATERS V. & WILLIAMS C. L., (2009). Health benefits of dietary fiber. *Nutrition Reviews*, 67(4): 188–205.
- ANDERSON J. W., DAVIDSON M. H., BLONDE L., BROWN W. V., HOWARD W. J., GINSBERG H., ALLGOOD L. D. & WEINGAND K. W., (2000). Long-term cholesterol-lowering effects of psyllium as an adjunct to diet therapy in the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr*, 71: 1433-8.
- ANDERSON J. W. and HANNA T. J., (1999). Impact of nondigestible carbohydrates on serum lipoproteins and risk for cardiovascular disease. *J Nutr*, 129: 1457S-66S.
- ANDERSON J. W., RANGLES K. M., KENDALL C. W. & JENKINS D. J., (2004). Carbohydrate and fiber recommendations for individuals with diabetes: a quantitative assessment and meta-analysis of the evidence. *J Am Coll Nutr.*, 23(1):5-17.
- ANINI Y. and BRUBAKER P. L., (2003). Role of leptin in the regulation of glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetes*, 52: 252-9.
- ANSES, (2008). French food composition table. CIQUAL, <http://www.afssa.fr/TableCIQUAL/>.
- ANSES, (2009). Summary of the individual and national study on Food Consumption 2 - INCA2 2006-2007. French Food Safety Agency.
- ANSES, (2010). Evaluation des risques liés aux pratiques alimentaires d’amaigrissement. Rapport d’expertise collective.
- ARORA S. and ANUBHUTI (2006). Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity. *Neuropeptides*, 40: 375–401.
- ASAKAWA A., INUI A., KAGA T., KATSUURA G., FUJIMIYA M., FUJINO M. A. & KASUGA M., (2003). Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut*, 52: 947-52.
- ASTBURY N. M., TAYLOR M. A., FRENCH S. J. & MACDONALD I. A., (2014). Snacks containing whey protein and polydextrose induce a sustained reduction in daily energy intake over 2 wk under free-living conditions. *Am J Clin Nutr.*, 99(5):1131-40.
- AVENA N. M., RADA P. & HOEBE, B. G., (2009). Sugar and fat bingeing have notable differences in addictive-like behavior. *J Nutr*, 139: 623-8.

- BANKS W. A., TSCHOP M., ROBINSON S. M. & HEIMAN M. L., (2002). Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure. *J Pharmacol Exp Ther*, 302: 822-7.
- BARRACHINA M. D., MARTINEZ V., WANG L., WEI J. Y. & TACHE Y., (1997). Synergistic interaction between leptin and cholecystokinin to reduce short-term food intake in lean mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94: 10455-60.
- BASKIN D. G., LATTEMANN D. L., SEELEY R. J., WOODS S. C., PORTE JR. D. & SCHWARTZ M. W., (1999). Insulin and leptin: dual adiposity signals to the brain for the regulation of food intake and body weight. *Brain Research*, 848: 114–123.
- BATTERHAM R. L., COWLEY M. A., SMALL C. J., HERZOG H., COHEN M. A., DAKIN C. L., WREN A. M., BRYNES A. E., LOW M. J., GHATEI M. A., CONE R. D. & BLOOM S. R., (2002). Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature*, 418: 650–654.
- BATTERHAM R. L., FFYTCH D. H., ROSENTHAL J. M., ZELAYA F. O., BARKER G. J., WITHERS D. J. & WILLIAMS S. C., (2007). PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. *Nature*, 450 : 106-9.
- BATTERHAM R. L., LE ROUX C. W., COHEN M. A., PARK A. J., ELLIS S. M., PATTERSON M., FROST G. S., GHATEI M. A. & BLOOM S. R., (2003). Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88: 3989–3992.
- BAUDIN G., (2006). La leptine. Description, rôle physiologique, utilité diagnostique et thérapeutique. *Revue de l'ACOMEN*, 6(1): 28-32.
- BAUMGARTNER I., PACHECO-LOPEZ G., RUTTIMANN E. B., ARNOLD M., ASARIAN L., LANGHANS W., GEARY N. & HILLEBRAND J. J., (2010). Hepatic-portal vein infusions of glucagon-like peptide-1 reduce meal size and increase c-Fos expression in the nucleus tractus solitarii, area postrema and central nucleus of the amygdala in rats. *J Neuroendocrinol*, 22: 557-63.
- BECK B., RICHY S. & STRICKER-KRONGRAD A., (2004). Feeding response to ghrelin agonist and antagonist in lean and obese Zucker rats. *Life Sci*, 76: 473-8.
- BELLINGER L. L. and BERNARDIS L. L., (2002). The dorsomedial hypothalamic nucleus and its role in ingestive behavior and body weight regulation: lessons learned from lesioning studies. *Physiol Behav*, 76(3): 431-42.

- BELLISLE F., (2005). Faim et satiété, contrôle de la prise alimentaire. *EMC-Endocrinologie*, 2: 179–197.
- BELLO N. T., KEMM M. H., OFELDT E. M. & MORAN T. H., (2010). Dose combinations of exendin-4 and salmon calcitonin produce additive and synergistic reductions in food intake in nonhuman primates. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 299: R945-52.
- BENGMARK S., (2010). Pre-, Pro-, Synbiotics and Human Health. *Food Technol. Biotechnol*, 48 (4): 464–475.
- BENINI L., CASTELLANI G., BRIGHENTI F., HEATON K. W., BRENTAGANI M. T., CASIRAGHI M. C., SEMBENINI C., PELLEGRINI N., FIORETTA A., MINNITI G., PORRINI M., TESTOLIN G. & VANTINI I., (1995). Gastric emptying of a solid meal is accelerated by the removal of dietary fibre naturally present in food. *Gut*, 36: 825-30.
- BENSAID A., TOME D., GIETZEN D., EVEN P., MORENS C., GAUSSERES N., FROMENTIN G., (2002). Protein is more potent than carbohydrate for reducing appetite in rats. *Physiol Behav*, 75: 577-82.
- BENSAID A., TOME D., L'HEUREUX-BOURDON D., EVEN P., GIETZEN D., MORENSA C., GAUDICHON C., LARUE-ACHAGIOTIS C. & FROMENTIN G., (2003). A high-protein diet enhances satiety without conditioned taste aversion in the rat. *Physiology & Behavior*, 78: 311–320.
- BENOIT S. C., AIR E. L., COOLEN L. M., STRAUSS R., JACKMAN A., CLEGG D. J., SEELEY R. J. & WOODS S. C., (2002). The catabolic action of insulin in the brain is mediated by melanocortins. *J. Neurosci*, 22(20): 9048–9052.
- BERGER K., WINZELL M. S., MEI J. & ERLANSON-ALBERTSSON C., (2004). Enterostatin and its target mechanisms during regulation of fat intake. *Physiol Behav*, 83: 623-30.
- BERGMANN J. F., CHASSANY O., PETIT A., TRIKI R., CAULIN C. & SEGRESTAA J. M., (1992). Correlation between echographic gastric emptying and appetite: influence of psyllium. *Gut*, 33: 1042-3.
- BERRIDGE K. C., (1996). Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neurosci Biobehav Rev*, 20(1): 1-25.
- BERRIDGE K. C., HO C. Y., RICHARD J. M. & DIFELICEANTONIO A. G., (2010). The tempted brain eats: pleasure and desire circuits in obesity and eating disorders. *Brain Res*, 1350 : 43-64.

- BERTHOUD H. R., (2011). Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: Who's the boss? *Curr Opin Neurobiol.*, 21(6): 888–896.
- BEYLOT M., (2005). Effects of inulin-type fructans on lipid metabolism in man and in animal models. *British Journal of Nutrition*, 93 Suppl. 1: S163–S168.
- BI S., LADENHEIM E. E., SCHWARTZ G. J. & MORAN T. H., (2001). A role for NPY overexpression in the dorsomedial hypothalamus in hyperphagia and obesity of OLETF rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 281: R254-60.
- BLEVINS J. E., CHELIKANI P. K., HAVER A. C. & REIDELBERGER R. D., (2008). PYY (3-36) induces Fos in the arcuate nucleus and in both catecholaminergic and non-catecholaminergic neurons in the nucleus tractus solitarius of rats. *Peptides*, 29: 112-9.
- BLOM W. A., LLUCH A., STAFLEU A., VINOY S., HOLST J. J., SCHAAFSMA G. & HENDRIKS H. F., (2006). Effect of a high-protein breakfast on the postprandial ghrelin response. *Am J Clin Nutr.*, 83(2): 211-20.
- BLUNDELL J. E. and HALFORD J. C., (1994). Regulation of nutrient supply: the brain and appetite control. *Proc Nutr Soc*, 53: 407-18.
- BODINHAM C. L., FROST G. S. & ROBERTSON M. D., (2008). The acute effects of resistant starch on appetite and satiety. *Proctologist Nutritional Society*, 67: E157.
- BOEHM G., (2013). Soluble and insoluble fibre in infant nutrition. *Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition*: 421–449.
- BOEY D., LIN S., ENRIQUEZ R. F., LEE N. J., SLACK K., COUZENS M., BALDOCK P. A., HERZOG H. & SAINSBURY A., (2008). PYY transgenic mice are protected against diet-induced and genetic obesity. *Neuropeptides*, 42: 19-30.
- BOOTH D. A. and JARMAN S. P., (1976). Inhibition of food intake in the rat following complete absorption of glucose delivered into the stomach, intestine or liver. *J Physiol*, 259: 501-22.
- BOURDON I., OLSON B., BACKUS R., RICHTER B. D., DAVIS P. A. & SCHNEEMAN B. O., (2001). Beans, as a source of dietary fiber, increase cholecystokinin and apolipoprotein b48 response to test meals in men. *J Nutr*, 131: 1485-90.
- BOURDON I., YOKOYAMA W., DAVIS P., HUDSON C., BACKUS R., RICHTER D., KNUCKLES B. & SCHNEEMAN B. O., (1999). Postprandial lipid, glucose, insulin,

and cholecystokinin responses in men fed barley pasta enriched with beta-glucan. *Am J Clin Nutr*, 69: 55-63.

BOYER V., (2008). Rapport d'information. Assemblée Nationale. N°1131. <http://www.assemblee-nationale.fr/13/pdf/rap-info/i1131.pdf>

BRADLEY D. P., KULSTAD R. & SCHOELLER D. A., (2010). Exenatide and weight loss. *Nutrition*, 26: 243-9.

BRENNAN I. M., FELTRIN K. L., HOROWITZ M., SMOUT A. J., MEYER J. H., WISHART J. & FEINLE-BISSET C., (2005). Evaluation of interactions between CCK and GLP-1 in their effects on appetite, energy intake, and antropyloroduodenal motility in healthy men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 288: R1477-85.

BRIGHENTI F., (2007). Dietary fructans and serum triacylglycerols: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nutr*, 137 : 2552S-2556S.

BRINDAL E., BAIRD D., DANTHIR V., WILSON C., BOWEN J., SLATER A. & NOAKES M., (2012). Ingesting breakfast meals of different glycaemic load does not alter cognition and satiety in children. *Eur J Clin Nutr*, 66(10): 1166-71.

BROBERGER C. and HOKFELT T., (2001). Hypothalamic and vagal neuropeptide circuitries regulating food intake. *Physiology & Behavior*, 74: 669– 682.

BROWNLEE I. A., ALLEN A., PEARSON J. P., DETTMAR P. W., HAVLER M. E., ATHERTON M. R. & ONSOYEN E., (2005). Alginate as a source of dietary fiber. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 45:497–510.

BRUIJNZEEL A. W., CORRIE L. W., ROGERS J.A. & YAMADA H., (2011). Effects of insulin and leptin in the ventral tegmental area and arcuate hypothalamic nucleus on food intake and brain reward function in female rats. *Behavioural Brain Research*, 219: 254–264.

BRÜNING J. C., GAUTAM D., BURKS D. J., GILLETTE J., SCHUBERT M., ORBAN P. C., KLEIN R., KRONE W., WIELAND D. M. & KAHN C. R., (2000). Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science*, 289: 2122-2125.

BURCELIN R., CANI P. D. & KNAUF C., (2007). Glucagon-like peptide-1 and energy homeostasis. *J Nutr*, 137: 2534S-2538S.

BURTON-FREEMAN B., (2000). Dietary Fiber and Energy Regulation. *J. Nutr.*, 130: 272S–275S.

- BUYSE M., APARICIO T., GUILMEAU S., GOÏOT H., SOBHANI I. & BADO A., (2004). Effets paracrines de la leptine produite par l'estomac. *Medecine/Sciences*, 20: 183-8.
- CANI P. D., DEWEVER C. & DELZENNE N. M., (2004). Inulin-type fructans modulate gastrointestinal peptides involved in appetite regulation (glucagon-like peptide-1 and ghrelin) in rats. *British journal of nutrition*, 92: 521–526.
- CANI P. D., JOLY E., HORSMANS Y. & DELZENNE N. M., (2006). Oligofructose promotes satiety in healthy human: a pilot study. *Eur J Clin Nutr*, 60: 567-72.
- CANI P. D., NEYRINCK A. M., MATON N. & DELZENNE N. M., (2005). Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet: involvement of glucagon-like Peptide-1. *Obes Res*, 13: 1000-7.
- CHALLIS B. G., PINNOCK S. B., COLL A. P., CARTER R. N., DICKSON S. L. & O'RAHILLY S., (2003). Acute effects of PYY3-36 on food intake and hypothalamic neuropeptide expression in the mouse. *Biochem Biophys Res Commun*, 311: 915-9.
- CHANDALIA M., GARG A., LUTJOHANN D., VON BERGMANN K., GRUNDY S. M. & BRINKLEY L. J., (2000). Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 342: 1392-8.
- CHANG K. T., LAMPE J. W., SCHWARZ Y., BREYMEYER K. L., NOAR K. A., SONG X. & NEUHOUSER M. L., (2012). Low glycemic load experimental diet more satiating than high glycemic load diet. *Nutr Cancer*, 64: 666-73.
- CHAUDHRI O. B., FIELD B. C. & BLOOM S. R., (2008). Gastrointestinal satiety signals. *Int J Obes (Lond)*, 32 Suppl 7: S28-31.
- CHAUMONTET C., EVEN P. C., SCHWARZ J., SIMONIN-FOUCAULT A., PIEDCOQ J., FROMENTIN G., AZZOUT-MARNICHE D. & TOMÉ D., (2015). High dietary protein decreases fat deposition induced by high-fat and high-sucrose diet in rats. *British Journal of Nutrition*, 119:1-11.
- CHAWLA R. and PATIL G. R., (2010). Soluble dietary fiber. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 9: 178-196.
- CHELIKANI P. K., HAVER A. C. & REIDELBERGER R. D., (2006). Ghrelin attenuates the inhibitory effects of glucagon-like peptide-1 and peptide YY (3-36) on food intake and gastric emptying in rats. *Diabetes*, 55: 3038-46.

- CHELIKANI P. K., HAVER A. C. & REIDELBERGER R. D., (2004). Comparison of the inhibitory effects of PYY(3-36) and PYY(1-36) on gastric emptying in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 287: R1064-70.
- CHEN H., KENT S. & MORRIS M. J., (2006). Is the CCK2 receptor essential for normal regulation of body weight and adiposity? *Eur J Neurosci*, 24: 1427-33.
- CHEVALIER L., MARSSET-BAGLIERI A., BOS C., PEDERSEN C., AIRINEI G., TOMÉ D., BENAMOUZIG R., FROMENTING. & GAUDICHON C., (2010). Differences of digestive kinetics of whey and casein are not linked to satiety and gastrointestinal hormone secretions in humans. *The FASEB journal*, 24: 330-4.
- CHO S. S., (1999). *Complex carbohydrates in foods: Foods science and technology*. CRC Press: 205.
- CHOMCZYNSKI P. and SACCHI N., (1987). Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Analytical biochemistry*, 162: 156- 159.
- CHUDZIKOWSKI R. J., (1971). Guar gum and its application. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists*, 22: 43-60.
- CLARK M. J. and 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.
- CLERC P., COLL CONSTANS M. G., LULKA H., BROUSSAUD S., GUIGNE C., LEUNG-THEUNG-LONG S., PERRIN C., KNAUF C., CARPENE C., PENICAUD L., SEVA C., BURCELIN R., VALET P., FOURMY D. & DUFRESNE M., (2007). Involvement of cholecystokinin 2 receptor in food intake regulation: hyperphagia and increased fat deposition in cholecystokinin 2 receptor-deficient mice. *Endocrinology*, 148: 1039-49.
- CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION, (2009). Report of the 30th Session of the Codex Committee on Nutrition and Foods for Special Dietary Uses. ALINORM 09/32/26 November 2008: para 27–54 and Appendix II.
- COUDRAY C., BELLANGER J., CASTIGLIA-DELAUVAUD C., RÉMÉSY C., VERMOREL M. & RAYSSIGNUIER Y., (1997). Effect of soluble or partly soluble dietary fibres supplementation on absorption and balance of calcium, magnesium, iron and zinc in healthy young men. *European Journal of Clinical Nutrition*, 51: 375-380.

- COWLEY M. A., SMITH R. G., DIANO S., TSCHOP M., PRONCHUK N., GROVE K. L., STRASBURGER C. J., BIDLINGMAIER M., ESTERMAN M., HEIMAN M. L., GARCIA-SEGURA L. M., NILLNI E. A., MENDEZ P., LOW M. J., SOTONYI P., FRIEDMAN J. M., LIU H., PINTO S., COLMERS W. F., CONE R. D. & HORVATH T. L., (2003). The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron*, 37: 649-61.
- COX H. M., (2007). Peptide YY: a neuroendocrine neighbor of note. *Peptides*, 28: 345-51.
- CUMMINGS D. E and OVERDUIN J., (2007). Gastrointestinal regulation of food intake. *J. Clin. Invest*, 117: 13–23.
- CUMMINGS D. E., PURNELL J. Q., FRAYO R. S., SCHMIDOVA K., WISSE B. E. & WEIGLE D. S., (2001). A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, 50: 1714-9.
- CYBULSKI K. A., LACHAUSSEE J. & KISSILEFF H. R., (1992). The threshold for satiating effectiveness of psyllium in a nutrient base. *Physiol Behav*, 51: 89-93.
- DADDOUN F. and ROMON M., (2004). Régulation physiologique du comportement alimentaire. *Cah. Nutr. Diét.*, 39(6): 422-428.
- DAILEY M. J., TAMASHIRO K. L., TERRILLION C. E. & MORAN T. H., (2010). Nutrient specific feeding and endocrine effects of jejunal infusions. *Obesity (Silver Spring)*, 18: 904-10.
- DARCEL N., FROMENTIN G., RAYBOULD H. E., GOUGIS S., GIETZEN D.W. & TOMÉ D., (2005). Fos-positive neurons are increased in the nucleus of the solitary tract and decreased in the ventromedial hypothalamus and amygdala by a high-protein diet in rats. *J Nutr*, 135(6): 1486-90.
- DARZI J., FROST G. S. & ROBERTSON M. D., (2011). Do SCFA have a role in appetite regulation? *Proc Nutr Soc*, 70: 119-28.
- DATE Y., KOJIMA M., HOSODA H., SAWAGUCHI A., MONDAL M. S., SUGANUMA T., MATSUKURA S., KANGAWA K. & 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: 4255–4261.

- DAVIDSON M. H., MAKI K. C., KONG J. C., DUGAN L. D., TORRI S. A., HALL H. A., DRENNAN K. B., ANDERSON S. M., FULGONI V. L., SALDANHA L. G. & OLSON B. H., (1998). Long-term effects of consuming foods containing psyllium seed husk on serum lipids in subjects with hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr*, 67: 367-76.
- DAVIES I. R., BROWN J. C. & LIVESEY G., (1991). Energy values and energy balance in rats fed on supplements of guar gum or cellulose. *Br J Nutr*, 65: 415-33.
- DAVIS J. N., ALEXANDER K. E., VENTURA E. E., TOLEDO-CORRAL C. M. & GORAN M. I., (2009). Inverse relation between dietary fiber intake and visceral adiposity in overweight Latino youth. *Am J Clin Nutr*, 90: 1160-6.
- DAVIS J. N., HODGES V. A. & GILLHAM M. B., (2006). Normal-weight adults consume more fiber and fruit than their age and height-matched overweight/obese counterparts. *Journal of the American Dietetic Association*, 106: 833–840.
- DEGEN L., DREWE J., PICCOLI F., GRANI K., OESCH S., BUNEA R., D'AMATO M. & BEGLINGER C., (2007). Effect of CCK-1 receptor blockade on ghrelin and PYY secretion in men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 292: R1391-9.
- DEGEN L., MATZINGER D., DREWE J. & BEGLINGER C., (2001). The effect of cholecystokinin in controlling appetite and food intake in humans. *Peptides*, 22: 1265-9.
- DELARGY H. J., O'SULLIVAN K. R., FLETCHER R. J. & BLUNDELL J. E., (1997). Effects of amount and type of dietary fibre (soluble and insoluble) on short-term control of appetite. *International Journal of Food Science and Nutrition*, 48: 67-77.
- DELMÉE E., CANI P. D., GUAL G., KNAUF C., BURCELIN R., MATON N. & DELZENNE N. M., (2006). Relation between colonic proglucagon expression and metabolic response to oligofructose in high fat diet-fed mice. *Life Sciences*, 79: 1007–1013.
- DELZENNE N., BLUNDELL J. & BROUNS F., (2010). Gastrointestinal targets of appetite regulation in humans: ILSI Supplement. *Obesity Review*, 11: 234–50.
- DELZENNE N., BLUNDELL J., BROUNS F., CUNNINGHAM K., DE GRAAF K., ERKNER, A., LLUCH A., MARS M., PETERS H. P. & WESTERTERP-PLANTENGA M., (2011). Gastrointestinal targets of appetite regulation in humans. *Obes Rev*, 11: 234-50.
- DELZENNE N. M. and CANI P. D., (2011). Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition. *Annu Rev Nutr*, 31: 15-31.

- DESHAIES Y., BEGIN F., SAVOIE L. & VACHON C., (1990). Attenuation of the meal-induced increase in plasma lipids and adipose tissue lipoprotein lipase by guar gum in rats. *The journal of nutrition*, 120: 64-70.
- DEWULF E. M., CANI P. D., CLAUS S. P., FUENTES S., PUYLAERT P. G., NEYRINCK A. M., BINDELS L. B., DE VOS W. M., GIBSON, G. R., THISSEN J. P. & DELZENNE N. M., (2013). Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut*, 62: 1112-1121.
- DEWULF E. M., CANI P. D., NEYRINCK A. M., POSSEMIERS S., VAN HOLLE A., MUCCIOLI G. G., DELDICQUE L., BINDELS L. B., PACHIKIAN B. D., SOHET F. M., MIGNOLET E., FRANCAUX M., LARONDELLE Y. & DELZENNE N. M., (2011). Inulin-type fructans with prebiotic properties counteract GPR43 overexpression and PPAR γ -related adipogenesis in the white adipose tissue of high-fat diet-fed mice. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 22: 712–722.
- DI LORENZO C., WILLIAMS C. M., HAJNAL F. & VALENZUELA J. E., (1988). Pectin delays gastric emptying and increases satiety in obese subjects. *Gastroenterology*, 95: 1211-5.
- DICKSON S. L., EGECIOGLU E., LANDGREN S., SKIBICKA K. P., ENGEL J. A. & JERLHAG E., (2011). The role of the central ghrelin system in reward from food and chemical drugs. *Mol Cell Endocrinol*, 340: 80-7.
- DICKSON S. L. and LUCKMAN S. M., (1997). Induction of c-fos messenger ribonucleic acid in neuropeptide Y and growth hormone (GH)-releasing factor neurons in the rat arcuate nucleus following systemic injection of the GH secretagogue, GH-releasing peptide-6. *Endocrinology*, 138: 771-7.
- DIKEMAN C. L. and FAHEY JR., (2006). Viscosity as related to dietary fiber: a review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 46: 649-663.
- DIKEMAN C. L., MURPHY M. R. & FAHEY G. C. JR., (2006). Dietary fibers affect viscosity of solutions and simulated human gastric and small intestinal digesta. *J Nutr*, 136: 913-9.
- DOUCET E., LAVIOLETTE M., IMBEAULT P., STRYCHAR I., RABASA-LHORET R. & PRUD'HOMME D., (2008). Total peptide YY is a correlate of postprandial energy expenditure but not of appetite or energy intake in healthy women. *Metabolism*, 57 : 1458-64.

- DRAGET K. I., SMIDSROD O. & SKJAK-BRAEK G., (2005). Alginates from Algae. Ed: WILEY-VCH, Weinheim, Allemande: 1-30.
- DRUCKER D. J. and NAUCK M. A., (2006). The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *The lancet*, 368(9548): 1696–1705.
- EFSA, (2010). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre. European Food Safety Authority. *EFSA Journal*, 8(3): 1462.
- EGECIOGLU E., JERLHAG E., SALOME N., SKIBICKA K. P., HAAGE D., BOHLOOLY Y. M., ANDERSSON D., BJURSELL M., PERRISSOUD D., ENGEL J. A. & DICKSON S. L., (2010). Ghrelin increases intake of rewarding food in rodents. *Addict Biol*, 15: 304-11.
- ELIA M. and CUMMINGS J. H., (2007). Physiological aspects of energy metabolism and gastrointestinal effects of carbohydrates. *European Journal of Clinical Nutrition*, 61(Suppl. 1): S40-S74.
- EKBLAD E. and SUNDLER F., (2002). Distribution of pancreatic polypeptide and peptide YY. *Peptides*, 23: 251-61.
- ERDMANN J., LIPPL F. & SCHUSDZIARRA V., (2003). Differential effect of protein and fat on plasma ghrelin levels in man. *Regul Pept*, 116: 101-7.
- ERLANSON-ALBERTSSON C., (2005). How Palatable Food Disrupts Appetite Regulation. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 97: 61–73.
- EVANS E. and MILLER D. S., (1975). Bulking agents in the treatment of obesity. *Nutr Metab*, 18: 199-203.
- FAIPOUX R., TOME D., GOUGIS., DARCEL N. & FROMENTIN G., (2008). Proteins activate satiety-related neuronal pathways in the brainstem and hypothalamus of rats. *J Nutr*, 138: 1172-8.
- FAIRCHILD R. M., ELLIS P. R., BYRNE A. J., LUZI S. D. & MIR M. A., (1996). A new breakfast cereal containing guar gum reduces postprandial plasma glucose and insulin concentrations in normal-weight human subjects. *British Journal of Nutrition*, 76: 63-73.
- FAULCONBRIDGE L. F., CUMMINGS D. E., KAPLAN J. M. & GRILL H. J., (2003). Hyperphagic effects of brainstem ghrelin administration. *Diabetes*, 52: 2260-5.

- FERNANDEZ M. L., (2001). Pectin: composition, chemistry, physiological properties, food applications, and physiological effects. In: Cho SS, Dreher ML, editors. Handbook of dietary fiber. New York: Marcel Dekker, Inc: 583–601.
- FISCHER M. H., YU N., GRAY G. R., RALPH J., ANDERSON L. & MARLETT J. A., (2004). The gel-forming polysaccharide of psyllium husk (*Plantago ovata* Forsk). *Carbohydr Res*, 339: 2009-17.
- FRENCH S. J., CONLON C. A., MUTUMA S. T., ARNOLD M., READ N. W., MEIJER G. & FRANCIS J., (2000). The effects of intestinal infusion of long-chain fatty acids on food intake in humans. *Gastroenterology*, 119: 943-8.
- FRENCH S. J. and READ N. W., (1994). Effect of guar gum on hunger and satiety after meals of differing fat content: relationship with gastric emptying. *Am J Clin Nutr*, 59: 87-91.
- FRIAS A. C. D. and SGARBIERI V. C., (1998). Guar gum effects on food intake, blood serum lipids and glucose levels of Wistar rats. *Plant Foods for Human Nutrition*, 53: 15–28.
- FRIEDMAN M. I., (1995). Control of energy intake by energy metabolism. *Am J Clin Nutr*, 62: 1096S-1100S.
- FROMENTIN G., DARCEL N., CHAUMONTET C., MARSSET-BAGLIERI A., NADKARNI N. & TOME D., (2012). Peripheral and central mechanisms involved in the control of food intake by dietary amino acids and proteins. *Nutr Res Rev*, 2012: 1-11.
- FROMENTIN G., DARCEL N., LESDEMA A., RASOAMANANA R., CHAUMONTET C., GAUDICHON C., TOME D. & MARSSET-BAGLIERI A., (2011). Protéines laitières et satiété, contrôle du comportement alimentaire. *Innovations Agronomiques*, 13 : 57-70.
- FROST G. S., BRYNES A. E., DHILLO W. S., BLOOM S. R. & MCBURNEY M. I., (2003). The effects of fiber enrichment of pasta and fat content on gastric emptying, GLP-1, glucose, and insulin responses to a meal. *Eur J Clin Nutr*, 57: 293-8.
- FUJISE T., YOSHIMATSU H., KUROKAWA M., OOHARA A., KANG M., NAKATA M. & SAKATA T., (1998). Satiation and masticatory function modulated by brain histamine in rats. *Proc Soc Exp Biol Med*, 217: 228-34.
- FUJITA N., SAKAMAKI H., UOTANI S., TAKAHASHI R., KUWAHARA H., KITA A., OSHIMA K., YAMASAKI H., YAMAGUCHI Y. & EGUCHI K., (2003).

- Intracerebroventricular administration of insulin and glucose inhibits the anorectic action of leptin in rats. *Exp Biol Med (Maywood)*, 228: 1156-1161.
- GAILLARD D., MARTIN C., PASSILLY-DEGRACE P. & BESNARD P., (2008). Rôle des lipides dans la régulation du comportement alimentaire. *OCL.*, 15 (4): 275-278.
- GEORG JENSEN M. KRISTENSEN M., BELZA A., KNUDSEN J. C. & ASTRUP A., (2012). Acute effect of alginate-based preload on satiety feelings, energy intake, and gastric emptying rate in healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)*, 20(9): 1851-8.
- GIBBS J., YOUNG R. C. & SMITH G. P., (1973). Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol*, 84: 488-95.
- GIBSON G. R. and ROBERFROID M. B., (1995). Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics, 125: 1401-1412.
- GOURCH A., OROSCO M., PAGES N., COMOY E., BOHUON C., RODRIGUEZ M., MARTINEZ J., JACQUOT C. & COHEN Y., (1990). Changes in hypothalamic neuropeptide Y concentrations induced by cholecystokinin analogues. *Eur J Pharmacol*, 187: 117-22.
- GREENOUGH A., COLE G., LEWIS J., LOCKTON A. & BLUNDELL J., (1998). Untangling the effects of hunger, anxiety, and nausea on energy intake during intravenous cholecystokinin octapeptide (CCK-8) infusion. *Physiol Behav*, 65: 303-10.
- GRILL H. J., (2010). Leptin and the systems neuroscience of meal size control. *Front Neuroendocrinol*, 31: 61-78.
- GROMADA J., BROCK B., SCHMITZ O. & RORSMAN P., (2004). Glucagon-like peptide-1: regulation of insulin secretion and therapeutic potential. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 95: 252-62.
- GRUENDEL S., GARCIA A. L., OTTO B., MUELLER C., STEINIGER J., WEICKERT M. O., SPETH M., KATZ N. & KOEBNICK C., (2006). Carob pulp preparation rich in insoluble dietary fiber and polyphenols enhances lipid oxidation and lowers postprandial acylated ghrelin in humans. *J Nutr*, 136: 1533-8.
- GUAN X. M., YU H., PALYHA O. C., MCKEE K. K., FEIGHNER S. D., SIRINATHSINGHI D. J., SMITH R. G., VAN DER PLOEG L. H. & HOWARD A. D., (1997). Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Brain Res Mol Brain Res*, 48 : 23-9.

- GUO Y., MA L., ENRIORI P. J., KOSKA J., FRANKS P. W., BROOKSHIRE T., COWLEY M. A., SALBE A. D., DELPARIGI A. & TATARANNI P. A., (2006). Physiological evidence for the involvement of peptide YY in the regulation of energy homeostasis in humans. *Obesity (Silver Spring)*, 14: 1562-70.
- GUSS J. L., KISSILEFF H. R. & PI-SUNYER F. X., (1994). Effects of glucose and fructose solutions on food intake and gastric emptying in nonobese women. *Am J Physiol*, 267: R1537-44.
- GUTIERREZ J. A., SOLENBERG P. J., PERKINS D. R., WILLENCY J. A., KNIERMAN M. D., JIN Z., WITCHER D. R., LUO S., ONYIA J. E. & HALE J. E. (2008). Ghrelin octanoylation mediated by an orphan lipid transferase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105: 6320-5.
- GUTZWILLER J. P., DEGEN L., MATZINGER D., PRESTIN S. & BEGLINGER C., (2004). Interaction between GLP-1 and CCK-33 in inhibiting food intake and appetite in men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 287: R562-7.
- GUTZWILLER J. P., GOKE B., DREWE J., HILDEBRAND P., KETTERER S., HANDSCHIN D., WINTERHALDER R., CONEN D. & BEGLINGER C., (1999). Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. *Gut*, 44: 81-6.
- HADRI Z., CHAUMONTET C., FROMENTIN G., EVEN P. C., DARCEL N., DILMI BOURAS A., TOMÉ D. & RASOAMANANA R., (2015). Long term ingestion of a preload containing fructo-oligosaccharide or guar gum decreases fat mass but not food intake in mice. *Physiology & Behavior*, 147: 198–204.
- HALATCHEV I. G., ELLACOTT K. L., FAN W. & CONE R. D., (2004). Peptide YY3-36 inhibits food intake in mice through a melanocortin-4 receptor-independent mechanism. *Endocrinology*, 145: 2585-90.
- HALFORD J. C, COOPER G. D., DOVEY T. M., IISHI Y., RODGERS J. & BLUNDELL J. E., (2003). The psychopharmacology of appetite: targets for potential anti-obesity agents. *Curr Med Chem – Central Nervous System Agents*, 3: 283–310.
- HALTON T. L. and 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.

- HAMEDANI A., AKHAVAN T., SAMRA R. A. & ANDERSON G. H., (2009). Reduced energy intake at breakfast is not compensated for at lunch if a high-insoluble-fiber cereal replaces a low-fiber cereal. *Am J Clin Nutr*, 89: 1343-9.
- HARMUTH-HOENE A-E. and SCHELENZ R., (1980). Effect of Dietary Fiber on Mineral Absorption in Growing Rats. *The journal of nutrition*, 110: 1774-1784.
- HARRINGTON M. E., FLYNN A. & CASHMAN K. D., (2001). Effect of dietary fiber extract on calcium absorption in the rats. *Food chemistry*, 73: 263-269.
- HARVEY R. F., POMARE E. W. & HEATON K. W., (1973). Effects of increased dietary fibre on intestinal transit. *Lancet*, 1: 1278-80.
- HASHIMOTO H., FUJIHARA H., KAWASAKI M., SAITO T., SHIBATA M., OTSUBO H., TAKEI Y. & UETA Y., (2007). Centrally and peripherally administered ghrelin potently inhibits water intake in rats. *Endocrinology*, 148: 1638-47.
- HAVEL P. J., (2005). Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr. Rev*, 63: 133–157.
- HAVEL P. J., (2001). Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: Short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Exp Biol Med*, 226(11): 963–977.
- HAYES M. R. and COVASA M., (2005). CCK and 5-HT act synergistically to suppress food intake through simultaneous activation of CCK-1 and 5-HT₃ receptors. *Peptides*, 26: 2322-30.
- HAYES M. R., SAVASTANO D. M. & COVASA M., (2004). Cholecystokinin-induced satiety is mediated through interdependent cooperation of CCK-A and 5-HT₃ receptors. *Physiol Behav*, 82: 663-9.
- HEATON K. W., (1973). Food fibre as an obstacle to energy intake. *Lancet*. 2: 1418–21.
- HEINI A. F., LARA-CASTRO C., SCHNEIDER H., KIRK K. A., CONSIDINE R. V. & WEINSIER R. L., (1998). Effect of hydrolyzed guar fiber on fasting and postprandial satiety and satiety hormones: a double-blind, placebo-controlled trial during controlled weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 22: 906-9.
- HELOU N., OBEID O., AZAR S.T. & HWALLA N., (2008). Variation of postprandial PYY 3-36 response following ingestion of differing macronutrient meals in obese females. *Ann Nutr Metab*, 52: 188-95.

- HENNINK S. D. and MALJAARS P. W. J., (2013). *Fats and satiety*. Woodhead Publishing Limited. Leiden University Medical Centre, The Netherlands, DOI: 10.1533/9780857098719.3.143.
- HERRANZ R., (2003). Cholecystokinin antagonists: pharmacological and therapeutic potential. *Med Res Rev*, 23: 559-605.
- HESS J. R., BIRKETT A. M., THOMAS W. & SLAVIN J. L., (2011). Effects of short-chain fructooligosaccharides on satiety responses in healthy men and women. *Appetite*, 56: 128-34.
- HETHERINGTON M. M. and REGAN M. F., (2011). Effects of chewing gum on short-term appetite regulation in moderately restrained eaters. *Appetite*, 57: 475-82.
- HILDEBRANDT M. A., HOFFMANN C., SHERRILL-MIX S. A., KEILBAUGH S. A., HAMADY M., CHEN Y. Y., KNIGHT R., AHIMA R. S., BUSHMAN F. & WU G. D., (2009). High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology*, 137: 1716-24 e1-2.
- HILLEBRAND J. J. G., DE WIED D. & ADAN R. A. H., (2002). Neuropeptides, food intake and body weight regulation: a hypothalamic focus. *Peptides* 23: 2283–2306.
- HLEBOWICZ J., DARWICHE G., BJORGELL O. & ALMER L. O., (2008a). Effect of muesli with 4 g oat beta-glucan on postprandial blood glucose, gastric emptying and satiety in healthy subjects: a randomized crossover trial. *J Am Coll Nutr*, 27: 470-5.
- HLEBOWICZ J., LINDSTEDT S., BJORGELL O., HOGLUND P., ALMER L. O. & DARWICHE G., (2008b). The botanical integrity of wheat products influences the gastric distention and satiety in healthy subjects. *Nutr J*, 7: 12.
- HOAD C. L., RAYMENT P., SPILLER R. C., MARCIANI L., ALONSO BDE C., TRAYNOR C., MELA D. J., PETERS H. P. & GOWLAND P. A., (2004). In vivo imaging of intragastric gelation and its effect on satiety in humans. *J Nutr*, 134: 2293-300.
- HOWARTH N. C., SALTZMAN E., MCCRORY M. A., GREENBERG A. S., DWYER J., AUSMAN L., KRAMER D. G. & ROBERTS S. B., (2003). Fermentable and nonfermentable fiber supplements did not alter hunger, satiety or body weight in a pilot study of men and women consuming self-selected diets. *J Nutr*, 133: 3141-4.
- HOWARTH N. C., SALTZMAN E. & ROBERTS S. B., (2001). Dietary Fiber and Weight Regulation. *Nutrition Reviews*, 59: 129–139.

- HUANG X-F., YU Y., BECK E. J., SOUTH T., LI Y., BATTERHAM M. J., TAPSELL L. C. & CHEN J., (2011). Diet high in oat β -glucan activates the gut-hypothalamic (PYY3–36-NPY) axis and increases satiety in diet-induced obesity in mice. *Mol. Nutr. Food Res.*, 55: 1118–1121.
- INUI A., AKIHIRO A., BOWERS C. Y., MANTOVANI G., LAVIANO A., MEGUID M. M. & FUJIMIYA M., (2004). Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *The FASEB Journal*, 18: 439-456.
- ISKEN F., KLAUS S., OSTERHOFF M., PFEIFFER A. F. & WEICKERT M. O., (2010). Effects of long-term soluble vs. insoluble dietary fiber intake on high-fat diet-induced obesity in C57BL/6J mice. *J Nutr Biochem*, 21: 278-84.
- JAKOBSDOTTIR G., XU J., MOLIN G., AHRNE S. & NYMAN M., (2013). High-fat diet reduces the formation of butyrate, but increases succinate, inflammation, liver fat and cholesterol in rats, while dietary fibre counteracts these effects. *PLoS One*, 8: e80476.
- JANSSEN P., VANDEN BERGHE P., VERSCHUEREN S., LEHMANN A., DEPOORTERE I. & TACK J., (2011). The role of gastric motility in the control of food intake. *Aliment Pharmacol Ther.*, 33: 880–894.
- JEAN A. and LEBRUN B., (2004). Bases neurobiologiques du comportement de prise alimentaire. *Bull. Acad. Vét. France*, 157 - Supplément au N° 3: 7-14.
- JEAN C., ROME S., MATHE V., HUNEAU J-F., AATTOURI N., FROMENTIN G., ACHAGIOTIS C. L. & TOME D., (2001). Metabolic evidence for adaptation to a high protein diet in rats. *J. Nutr.* 131: 91–98.
- JENKINS D. J. A., VUKSAN V., KENDALL C.W. C., WURSCH P., JEFFCOAT R., WARING S., MEHLING C. C., VIDGEN E., AUGUSTIN L. S. A., & WONG E., (1998). Physiological effects of resistant starches on fecal bulk, short chain fatty acids, blood lipids and glycemic index. *Journal of the American College of Nutrition*, 17(6): 609–616.
- JENKINS D. J., KENDALL C. W. & VUKSAN V., (2000). Viscous fibers, health claims, and strategies to reduce cardiovascular disease risk. *Am J Clin Nutr*, 71: 401-2.
- JORDAN S. D., KÖNNER A. C. & BRÜNING J. C., (2010). Sensing the fuels: glucose and lipid signaling in the CNS controlling energy homeostasis. *Cell. Mol. Life Sci.*, 67: 3255–3273.

- JOURNEL M., CHAUMONTET C., DARCEL N., FROMENTIN G. & TOME D., (2012). Brain responses to high-protein diets. *Adv Nutr*, 3: 322-9.
- JUVONEN K. R., PURHONEN A. K., SALMENKALLIO-MARTTILA M., LÄHTEENMÄKI L., LAAKSONEN D. E., HERZIG K-H., UUSITUPA M. I. J., POUTANEN K. S. & KARHUNEN L. J., (2009). Viscosity of oat bran-enriched beverages influences gastrointestinal hormonal responses in healthy humans. *The Journal of Nutrition*, 139: 461–466.
- KAMEGAI J., TAMURA H., SHIMIZU T., ISHII S., SUGIHARA H. & WAKABAYASHI I., (2000). Central effect of ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, on hypothalamic peptide gene expression. *Endocrinology*, 141: 4797-800.
- KARAKI S., MITSUI R., HAYASHI H., KATO I., SUGIYA H., IWANAGA T., FURNESS J. B. & KUWAHARA A., (2006). Short-chain fatty acid receptor, GPR43, is expressed by enteroendocrine cells and mucosal mast cells in rat intestine. *Cell Tissue Res*, 324: 353-60.
- KARHUNEN L. J., JUVONEN K. R., FLANDER S. M., LIUKKONEN K. H., LAHTEENMAKI L., SILOAHO M., LAAKSONEN D. E., HERZIG K. H., UUSITUPA M. I. & POUTANEN K. S., (2010). A psyllium fiber-enriched meal strongly attenuates postprandial gastrointestinal peptide release in healthy young adults. *J Nutr*, 140: 737-44.
- KARHUNEN L. J., JUVONEN K. R., HUOTARI A., PURHONEN A. K. & HERZIG K. H., (2008). Effect of protein, fat, carbohydrate and fibre on gastrointestinal peptide release in humans. *Regul Pept*, 149: 70-8.
- KAUME L., GILBERT W., GADANG V. & DEVAREDDY L., (2011). Dietary supplementation of fructooligosaccharides reduces hepatic steatosis associated with insulin resistance in obese Zucker rats. *Functional foods in health and disease*, 1(5): 199-213.
- KAUR N., and GUPTA A. K., (2002). Applications of inulin and oligofructose in health and nutrition. *J. Biosci.*, 27: 703–714.
- KHANDELWAL M., AHLAWAT A. & SINGH R., (2012). Polysaccharides and natural gums for colon drug delivery. *The Pharma Innovation*, 1(1): 8-12.
- KIEFFER T. J. and HABENER J. F., (1999). The glucagon-like peptides. *Endocr Rev*, 20: 876-913.

- KEIRE D. A., WHITELEGGE J. P., SOUDA P., FAULL K. F., BASSILIAN S., REIDELBERGER R. D., HAVER A. C. & REEVE J. R., JR., (2010). PYY(1-36) is the major form of PYY in rat distal small intestine: quantification using high-resolution mass spectrometry. *Regul Pept*, 165: 151-7.
- KINZIG K. P., SCOTT K. A., HYUN J., BI S. & MORAN T. H., (2006). Lateral ventricular ghrelin and fourth ventricular ghrelin induce similar increases in food intake and patterns of hypothalamic gene expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 290: R1565-9.
- KIRCHNER H., TONG J., TSCHOP M. H. & PFLUGER P. T., (2010). Ghrelin and PYY in the regulation of energy balance and metabolism: lessons from mouse mutants. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 298: E909-19.
- KIRKHAM T., (2008). Endocannabinoids and the neurochemistry of gluttony. *J Neuroendocrinol*, 20: 1099-100.
- KIRKHAM T. C., (2005). Endocannabinoids in the regulation of appetite and body weight. *Behav Pharmacol*, 16: 297-313.
- KISSILEFF H. R., (1988). Satiating efficiency and the satieties. *Appetite*, 11, 48-53.
- KISSILEFF H. R., CARRETTA J. C., GELIEBTER A. & PI-SUNYER F. X., (2003). Peptides that regulate food intake: Cholecystokinin and stomach distension combine to reduce food intake in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 285: R992–R998.
- KISSILEFF H. R., PI-SUNYER F. X., THORNTON J. & SMITH G. P., (1981). C-terminal octapeptide of cholecystokinin decreases food intake in man. *Am J Clin Nutr*, 34: 154-60.
- KOBELT P., TEBBE J. J., TJANDRA I., STENGEL A., BAE H. G., ANDRESEN V., VAN DER VOORT I. R., VEH R. W., WERNER C. R., KLAPP B. F., WIEDENMANN B., WANG L., TACHE Y. & MONNIKES H., (2005). CCK inhibits the orexigenic effect of peripheral ghrelin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 288: R751-8.
- KODA S., DATE Y., MURAKAMI N., SHIMBARA T., HANADA T., TOSHINAI K., NIIJIMA A., FURUYA M., INOMATA N., OSUYE K. & NAKAZATO M., (2005). The role of the vagal nerve in peripheral PYY3-36-induced feeding reduction in rats. *Endocrinology*, 146: 2369-75.

- KOJIMA M., HOSODA H., DATE Y., NAKAZATO M., MATSUO H. & KANGAWA K., (1999). Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402:656–60.
- KOLIDA S., TUOHY K. & GIBSON G. R., (2002). Prebiotic effects of inulin and oligofructose. *Br J Nutr*, 87 Suppl 2: S193-7.
- KORNER J. and LEIBEL R. L., (2003). To eat or not to eat - how the gut talks to the brain. *N Engl J Med*, 349: 926-8.
- KOVACS E. M., WESTERTERP-PLANTENGA M. S., SARIS W. H., GOOSSENS I., GEURTEN P. & BROUNS F., (2001). The effect of addition of modified guar gum to a low-energy semisolid meal on appetite and body weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25: 307-15.
- KRISTENSEN M. and JENSEN M. G., (2011). Dietary fibres in the regulation of appetite and food intake. Importance of viscosity. *Appetite*, 56: 65-70.
- KROTKIEWSKI M., (1984). Effect of guar gum on body-weight, hunger ratings and metabolism in obese subjects. *Br J Nutr*, 52: 97-105.
- KUO D. C., HSU S. P. & CHIEN C. T., (2009). Partially hydrolyzed guar gum supplement reduces high-fat diet increased blood lipids and oxidative stress and ameliorates FeCl₃-induced acute arterial injury in hamsters. *Journal of Biomedical Science*, 16(15): 1-10.
- L'HEUREUX-BOURON D., TOME D., RAMPIN O., EVEN P. C., LARUE-ACHAGIOTIS C. & FROMENTIN G., (2003). Total subdiaphragmatic vagotomy does not suppress high protein diet-induced food intake depression in rats. *J Nutr*, 133: 2639-42.
- LACROIX M., WETZLER S., GAUDICHON C., SIMONIN A., FROMENTIN G. & TOME D., (2004). Modifications des paramètres anatomiques et comportementaux chez des rats pubères soumis pendant 9 mois à un régime hyperprotéique. *Cah. Nutr. Diét.*, 39, 1 : 76.
- LANG V., BELLISLE F., ALAMOWITCH C., CRAPLET C., BORNET F. R. J., SLAMA G. & GUY-GRAND B., (1999). Varying the protein source in mixed meal modifies glucose, insulin and glucagon kinetics in healthy men, has weak effects on subjective satiety and fails to affect food intake. *European Journal of Clinical Nutrition*, 53: 959-965.
- LANG V., BELLISLE F., OPPERT J. M., CRAPLET C., BORNET F. R., SLAMA G. & GUY-GRAND B., (1998). Satiating effect of proteins in healthy subjects: a comparison of egg

- albumin, casein, gelatin, soy protein, pea protein, and wheat gluten. *Am J Clin Nutr.*, 67(6): 1197-204.
- LANGHANS W., (1996). Metabolic and glucostatic control of feeding. *Proc Nutr Soc*, 55: 497-515.
- LARSEN P. J., FLEDELIUS C., KNUDSEN L. B. & TANG-CHRISTENSEN M., (2001). Systemic administration of the long-acting GLP-1 derivative NN2211 induces lasting and reversible weight loss in both normal and obese rats. *Diabetes*, 50: 2530-9.
- LATTEMANN D. F., (2008). Endocrine links between food reward and caloric homeostasis. *Appetite*, 51: 452-5.
- LATTIMER J. M. and HAUB M. D., (2010). Effects of Dietary Fiber and its components on metabolic health. *Nutrients*, 2: 1266-1289.
- LAVIN J. H. and READ N. W., (1995). The effect on hunger and satiety of slowing the absorption of glucose: relationship with gastric emptying and postprandial blood glucose and insulin responses. *Appetite*, 25: 89-96.
- LE MAGNEN J., (1976). Physiological mechanisms of dietary intake and regulation of energy balance in the human. *Ann Nutr Aliment*, 30: 315-30.
- LEVIN F., EDHOLM T., SCHMIDT P. T., GRYBACK P., JACOBSSON H., DEGERBLAD M., HOYBYE C., HOLST J. J., REHFELD J. F., HELLSTROM P. M. & NASLUND E., (2006). Ghrelin stimulates gastric emptying and hunger in normal-weight humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 91: 3296-302.
- LEVRAT-VERNY M. A., BEHR S., MUSTAD V., REMESY C. & DEMIGNE C., (2000). Low levels of viscous hydrocolloids lower plasma cholesterol in rats primarily by impairing cholesterol absorption. *J Nutr*, 130: 243-8.
- LEY R. E., BACKHED F., TURNBAUGH P., LOZUPONE C. A., KNIGHT R. D. & GORDON J. I., (2005). Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102: 11070-5.
- LEY R. E., TURNBAUGH P. J., KLEIN S. & GORDON J. I., (2006). Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 444: 1022-3.
- LICINIO J., CAGLAYAN S., OZATA M., YILDIZ B. O., DE MIRANDA P. B., O'KIRWAN F., WHITBY R., LIANG L., COHEN P., BHASIN S., KRAUSS R. M., VELDHUIS J. D., WAGNER A. J., DEPAOLI A. M., MCCANN S. M. & WONG M. L., (2004).

Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behaviour in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101:4531-6.

LIDDLE R. A., (1997). Cholecystokinin cells. *Annu Rev Physiol*, 59: 221-42.

LIDDLE R. A., MORITA E. T., CONRAD C. K. & WILLIAMS J. A., (1986). Regulation of gastric emptying in humans by cholecystokinin. *J Clin Invest*, 77: 992-6.

LILJEBERG H. G. and BJORCK I. M., (1996). Delayed gastric emptying rate as a potential mechanism for lowered glycemia after eating sourdough bread: studies in humans and rats using test products with added organic acids or an organic salt. *Am J Clin Nutr*, 64: 886-93.

LILJEBERG H. G., LONNER C. H. & BJORCK I. M., (1995). Sourdough fermentation or addition of organic acids or corresponding salts to bread improves nutritional properties of starch in healthy humans. *J Nutr*, 125: 1503-11.

LIN H. C., DOTY J. E., REEDY T. J. & MEYER J. H., (1989). Inhibition of gastric emptying by glucose depends on length of intestine exposed to nutrient. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 256: G404–11.

LIU A. G., MOST M. M., BRASHEAR M. M., JOHNSON W. D., CEFALU W. T. & GREENWAY F. L., (2012). Reducing the glycemic index or carbohydrate content of mixed meals reduces postprandial glycemia and insulinemia over the entire day but does not affect satiety. *Diabetes Care*, 35: 1633-7.

LUQUET S. and CRUCIANI-GUGLIELMACCI C., (2009). Le contrôle central de la balance énergétique. *Cahier de nutrition et de diététique*, 44: 17-25.

LUQUET S., (2008). Régulation de la prise alimentaire. *Nutrition clinique et métabolisme*, 22: 52–58.

LUTZ T. A., (2012). Control of energy homeostasis by amylin. *Cell Mol Life Sci.*,

LYLY M., LIUKKONEN K. H., SALMENKALLIO-MARTTILA M., KARHUNEN L., POUTANEN K. & LAHTENMAKI L., (2009). Fibre in beverages can enhance perceived satiety. *Eur J Nutr*, 48: 251-8.

LYON M. R. and KACINIK V., (2012). Is there a place for dietary fiber supplements in weight management? *Current Obesity Reports*, 2(1): 59-67.

- MACDONALD I., KEYSER A. & PACY D., (1978). Some effects, in man, of varying the load of glucose, sucrose, fructose, or sorbitol on various metabolites in blood. *Am J Clin Nutr*, 31: 1305-11.
- MALJAARS P. W. J., ROMEYN E. A., HADDEMAN E., PETERS H. P. F. & MASCLÉE A. A. M., (2009). Effect of fat saturation on satiety, hormone release, and food intake. *Am J Clin Nutr*, 89: 1019–1024.
- MALJAARS P. W. J., PETERS H. P. F., MELA D. J. & MASCLÉE A. A. M. (2008). Ileal brake: a sensible food target for appetite control. A review. *Physiology & Behavior*, 95: 271-281.
- MALJAARS P. W. J., VAN DER WAL R. J. P., WIERSMA T., PETERS H. P. F., HADDEMAN E. & MASCLÉE A. A. M., (2012). The effect of lipid droplet size on satiety and peptide secretion is intestinal site-specific. *Clin Nutr*, 31: 535–542.
- MALJAARS J., PETERS H. P. F. & MASCLÉE A. M., (2007). The gastrointestinal tract: neuroendocrine regulation of satiety and food intake. *Aliment Pharmacol Ther*, 26 (Suppl 2): 241–250.
- MALKKI Y., (2004). Trends in dietary fibre research and development. *Acta alimentaria*, 33(1): 39-62.
- MARCIANI L., GOWLAND P. A., SPILLER R. C., MANOJ P., MOORE R. J., YOUNG P., AL-SAHAB S., BUSH D., WRIGHT J. & FILLERY-TRAVIS A. J., (2000). Gastric response to increased meal viscosity assessed by echo-planar magnetic resonance imaging in humans. *J Nutr*, 130: 122-7.
- MATZINGER D., DEGEN L., DREWE J., MEULI J., DUEBENDORFER R., RUCKSTUHL N., D'AMATO M., ROVATI L. & BEGLINGER C., (2000). The role of long chain fatty acids in regulating food intake and cholecystokinin release in humans. *Gut*, 46:688–693.
- MAURER A. D. and REIMER R. A., (2011). Maternal consumption of high-prebiotic fibre or -protein diets during pregnancy and lactation differentially influences satiety hormones and expression of genes involved in glucose and lipid metabolism in offspring in rats. *British journal of nutrition*, 105: 329–338.
- MAYER J., (1996). Glucostatic mechanism of regulation of food intake. *Obes Res*, 4: 493-496.

- METTLER S., SCHWARZ I. & COLOMBANI P. C., (2009). Additive postprandial blood glucose-attenuating and satiety-enhancing effect of cinnamon and acetic acid. *Nutr Res*, 29: 723-7.
- MINEKUS M., JELIER M., XIAO J. Z., KONDO S., IWATSUKI K., KOKUBO S., BOS M., DUNNEWIND B. & HAVENAAR R., (2005). Effect of partially hydrolyzed guar gum (PHGG) on the bioaccessibility of fat and cholesterol. *Biosci Biotechnol Biochem*, 69: 932-8.
- MOHLIG M., KOEBNICK C., WEICKERT M. O., LUEDER W., OTTO B., STEINIGER J., TWILFERT M., MEUSER F., PFEIFFER A. F. & ZUNFT H. J., (2005). Arabinoxylan-enriched meal increases serum ghrelin levels in healthy humans. *Horm Metab Res*, 37: 303-8.
- MOLLET A., MEIER S., GRABLER V., GILG S., SCHARRER E. & LUTZ T. A., (2003). Endogenous amylin contributes to the anorectic effects of cholecystokinin and bombesin. *Peptides*, 24 : 91-8.
- MONTAGNE L., PLUSKE J. R. & HAMPSON D. J., (2003). A review of interactions between dietary fibre and the intestinal mucosa, and their consequences on digestive health in young non-ruminant animals. *Animal Feed Science and Technology*, 108: 95–117.
- MORAN T. H., AMEGLIO P. J., PEYTON H. J., SCHWARTZ G. J. & MCHUGH P. R., (1993). Blockade of type A, but not type B, CCK receptors postpones satiety in rhesus monkeys. *Am J Physiol*, 265: R620-4.
- MORAN T. H. and BI S., (2006). Hyperphagia and obesity in OLETF rats lacking CCK-1 receptors. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 361: 1211-8.
- MORAN T. H. and DAILEY M. J., (2011). Intestinal feedback signaling and satiety. *Physiol Behav*, 105: 77-81.
- MORAN T. H. and KINZIG K. P., (2004). Gastrointestinal satiety signals II. Cholecystokinin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 286: G183-8.
- MORAN T. H., SMEDH U., KINZIG K. P., SCOTT K. A., KNIPP S. & LADENHEIM E. E., (2005). Peptide YY(3-36) inhibits gastric emptying and produces acute reductions in food intake in rhesus monkeys. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 288: R384-8.
- MORENS C., BOS C., PUEYO M. E., BENAMOUZIG R., GAUSSERES N., LUENGO C., TOME D. & GAUDICHON C., (2003). Increasing habitual protein intake accentuates

- differences in postprandial dietary nitrogen utilization between protein sources in humans. *J Nutr*, 133: 2733-40.
- MORGANSTERN, I., BARSON, J. R. & LEIBOWITZ, S. F. (2011). Regulation of drug and palatable food overconsumption by similar peptide systems. *Curr Drug Abuse Rev*, 4: 163-73.
- MORRISON C. D. and BERTHOUD H-R., (2007). Neurobiology of nutrition and obesity. *Nutrition reviews*, 65(12): 517-534.
- NAGY T. R. and CLAIR A. L., (2000). Precision and accuracy of dual-energy X-ray absorptiometry for determining in vivo body composition of mice. *Obes. Res.*, 8: 392–398.
- NAKAZATO M., MURAKAMI N., DATE Y., KOJIMA M., MATSUO H., KANGAWA K. & MATSUKURA S., (2001). A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 409: 194-8.
- NÄSLUND E. and HELLSTRÖM P. M., (2007). Appetite signaling: From gut peptides and enteric nerves to brain. *Physiology & Behavior*, 92: 256–262.
- NEARY N. M., DRUCE M. R., SMALL C. J. & BLOOM S. R., (2006). Acylated ghrelin stimulates food intake in the fed and fasted states but desacylated ghrelin has no effect. *Gut*, 55: 135.
- NEARY N. M., GOLDSTONE A. P. & BLOOM S. R., (2004). Appetite regulation: from gut to the hypothalamus. *Clin. Endocrinol*, 60: 153–160.
- NEARY N. M., SMALL C. J., DRUCE M. R., PARK A. J., ELLIS S. M., SEMJONOUS N. M., DAKIN C. L., FILIPSSON K., WANG F., KENT A. S., FROST G. S., GHATEI M. A. & BLOOM S. R., (2005). Peptide YY3-36 and glucagon-like peptide-17-36 inhibit food intake additively. *Endocrinology*, 146: 5120-7.
- NEDVIDKOVA J., KRYKORKOVA I., BARTAK V., PAPEZOVA H., GOLD P. W., ALESCI S. & PACAK K., (2003). Loss of meal-induced decrease in plasma ghrelin levels in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*, 88: 1678-82.
- NEFTI W., CHAUMONTET C., FROMENTIN G., TOME D. & DARCEL N., (2009). A high-fat diet attenuates the central response to within-meal satiation signals and modifies the receptor expression of vagal afferents in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 296: R1681-6.

- NORGREN R., HAJNAL A. & MUNGARNDEE S. S., (2006). Gustatory reward and the nucleus accumbens. *Physiol Behav*, 89: 531-5.
- ODUNSI S. T., ROQUE M. I. V., CAMILLERI M., PAPATHANASOPOULOS A., CLARK M. M., WODRICH L., LEMPKE M., MCKINZIE S., RYKS M., BURTON D., & ZINSMEISTER A. R., (2010). Effect of alginate on satiation, appetite, gastric function and selected gut satiety hormones in overweight and obesity. *Obesity (Silver Spring)*, 18(8): 1579–1584.
- OMS, (2014). Profils des pays pour les maladies non transmissibles. http://www.who.int/nmh/countries/dza_fr.pdf.
- OMS, (2007). Conférence ministérielle européenne de l’OMS sur la lutte contre l’obésité. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/96462/E90686.pdf
- OOMURA Y., ONO T., OYAMA H. & WAYNER M. J., (1969). Glucose and osmosensitive neurones of the rat hypothalamus. *Nature*, 222: 282-284.
- ORSKOV C., RABENHOJ L., WETTERGREN A., KOFOD H. & HOLST J. J., (1994). Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide I in humans. *Diabetes*, 43: 535-9.
- OSTMAN E., GRANFELDT Y., PERSSON L. & BJORCK I., (2005). Vinegar supplementation lowers glucose and insulin responses and increases satiety after a bread meal in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr*, 59: 983-8.
- OVERTON P. D., FURLONGER N., BEETY J. M., CHAKRABORTY J., TREDGER J. A. & MORGAN L. M., (1994). The effects of dietary sugar-beet fibre and guar gum on lipid metabolism in Wistar rats. *Br J Nutr.*, 72: 385-95.
- PAPATHANASOPOULOS A., and CAMILLERI M., (2010). Dietary fiber supplements: effects in obesity and metabolic syndrome and relationship to gastrointestinal functions. *Gastroenterology*, 138: 65–72.
- PARNELL J. A. and REIMER R. A., (2009). Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr*, 89: 1751-9.
- PASMAN W. J., SARIS W. H., WAUTERS M. A. & WESTERTERP-PLANTENGA M. S., (1997a). Effect of one week of fibre supplementation on hunger and satiety ratings and energy intake. *Appetite*, 29: 77-87.

- PASMAN W. J., WESTERTERP-PLANTENGA M. S., MULS E., VANSANT G., VAN REE J. & SARIS W. H., (1997b). The effectiveness of long-term fibre supplementation on weight maintenance in weight-reduced women. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 21: 548-55.
- PAWLAK D. B., EBBELIN C. B. & LUDWIG D. S., (2002). Should obese patients be counselled to follow a low-glycaemic index diet? Yes. *Obes Rev*, 3: 235-43.
- PECINA S., (2008). Opioid reward 'liking' and 'wanting' in the nucleus accumbens. *Physiol Behav*, 94: 675-80.
- PECINA S. and BERRIDGE K. C., (2005). Hedonic hot spot in nucleus accumbens shell: where do mu-opioids cause increased hedonic impact of sweetness? *J Neurosci*, 25: 11777-86.
- PENICAUD L., LELOUP C., LORSIGNOL A., ALQUIER T. & GUILLOD E., (2002). Brain glucose sensing mechanism and glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 5: 539-543.
- PERRIGUE M., CARTER B., ROBERTS S. A. & DREWNOWSKI A., (2010), A Low-Calorie beverage supplemented with Low-Viscosity Pectin Reduces Energy Intake at a Subsequent Meal. *Journal of Food Science*, 75: H300–H305.
- PETERS P. F. H., BOERS H. M., HADDEMAN E., MELNIKOV S. M. & QVYJT F., (2009). No effect of added b-glucan or of fructooligosaccharide on appetite or energy intake. *Am J Clin Nutr*, 89:58–63.
- PETERS H. P. and MELA D., (2008). Weight control and satiety: understanding the science and opportunity. *AgroFOOD Industry hi-tech*, 19: 20-22.
- PI-SUNYER X., KISSILEFF H. R., THORNTON J. & SMITH G. P., (1982). C-terminal octapeptide of cholecystokinin decreases food intake in obese men. *Physiol Behav*, 29: 627-30.
- PICHON L., HUNEAU J-F., FROMENTIN G. & TOMÉ D., (2006). A high-protein, high-fat, carbohydrate-free diet reduces energy intake, hepatic lipogenesis, and adiposity in rats. *J. Nutr.* 136: 1256–1260.
- PICHON L., POTIER M., TOME D., MIKOGAMI T, LAPLAIZE B., MARTIN-ROUAS C. & FROMENTIN G., (2008). High-protein diets containing different milk protein fractions differently influence energy intake and adiposity in the rat. *British Journal of Nutrition*, 99: 739–748.

- PILLOT B., DURAFFOURD C., BEGEOT M., JOLY A., LUQUET S., HOUBERDON I., NAVILLE D., VIGIER M., GAUTIER-STEIN A., MAGNAN C. & MITHIEUX G., (2011). Role of hypothalamic melanocortin system in adaptation of food intake to food protein increase in mice. *PLoS One*, 6(4): e19107.
- PIRMAN T., RIBEYRE M. C., MOSONI L., RÉMOND D., VRECL M., SALOBIR J., & MIRAND P. P., (2007). Dietary pectin stimulates protein metabolism in the digestive tract. *Nutrition*, 23: 69–75.
- POPPITT S. D., STRIK C. M., MACGIBBON A. K., MCARDLE B. H., BUDGETT S. C. & MCGILL A. T., (2010). Fatty acid chain length, postprandial satiety and food intake in lean men. *Physiol Behav*, 101: 161-7.
- PORTE JR, D., BASKIN D. G. & SCHWARTZ M. W., (2002). Leptin and insulin action in the central nervous system. *Nutrition Reviews*, 60(10): S20-S29.
- POTIER M., DARCEL N. & TOME D., (2009a). Protein, amino acids and the control of food intake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 12: 54-8.
- POTIER M., FROMENTIN G., CALVEZ J., BENAMOUIZIG R., MARTIN-ROUAS C., PICHON L., TOME D. & MARSSET-BAGLIERI A., (2009b). A high-protein, moderate-energy, regular cheesy snack is energetically compensated in human subjects. *Br J Nutr*, 102: 625-31.
- PUNJABI M., ARNOLD M., GEARY N., LANGHANS W. & PACHECO-LOPEZ G., (2011). Peripheral glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and satiation. *Physiol Behav*, 105: 71-6.
- QIN X. and TSO P., (2005). The role of apolipoprotein AIV on the control of food intake. *Curr Drug Targets*, 6: 145-51.
- RABEN A., (2002). Should obese patients be counselled to follow a low-glycaemic index diet? No. *Obes Rev*, 3: 245-56.
- RABEN A., AGERHOLM-LARSEN L., FLINT A., HOLST J. J. & ASTRUP A., (2003). Meals with similar energy densities but rich in protein, fat, carbohydrate, or alcohol have different effects on energy expenditure and substrate metabolism but not on appetite and energy intake. *Am J Clin Nutr*, 77(1): 91-100.
- RABEN A., CHRISTENSEN N. J., MADSEN J., HOLST J. J. & ASTRUP A., (1994a). Decreased postprandial thermogenesis and fat oxidation but increased fullness after a high-fiber meal compared with a low-fiber meal. *Am J Clin Nutr*, 59: 1386-94.

- RABEN A., TAGLIABUE A., CHRISTENSEN N. J., MADSEN J., HOLST J. J. & ASTRUP A., (1994b). Resistant starch: the effect on postprandial glycemia, hormonal response, and satiety. *Am J Clin Nutr*, 60: 544-51.
- RASOAMANANA R., (2012). Mixture of dietary fibers and oil emulsion induces a time-extended decrease of energy intake through systemic and vagal PYY signaling. PhD thesis.
- RASOAMANANA R., CHAUMONTET C., NADKARNI N, TOME D, FROMENTIN G. & DARCEL N., (2012). Dietary fiber solubilized in water or an oil emulsion induce satiation through CCK-mediated vagal signaling in mice. *The journal of nutrition*, 142: 1-7.
- RASOAMANANA R., EVEN P. C., DARCEL N., TOME D. & FROMENTIN G., (2013). Dietary fibers reduce food intake by satiation without conditioned taste aversion in mice. *Physiol Behav*, 110-111: 13-9.
- REHFELD J. F., (2004). Clinical endocrinology and metabolism. Cholecystokinin. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 18: 569-86.
- REIDELBERGER R. D., HAVER A. C., APENTENG B. A., ANDERS K. L. & STEENSON S. M., (2011). Effects of exendin-4 alone and with peptide YY(3-36) on food intake and body weight in diet-induced obese rats. *Obesity (Silver Spring)*, 19: 121-7.
- REIDELBERGER R., HEIMANN D., KELSEY L. & HULCE M., (2003). Effects of peripheral CCK receptor blockade on feeding responses to duodenal nutrient infusions in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 284(2): R389-98.
- RIGAUD D., PAYCHA F., MEULEMANS A., MERROUCHE M. & MIGNON M., (1998). Effect of psyllium on gastric emptying, hunger feeling and food intake in normal volunteers: a double blind study. *Eur J Clin Nutr*, 52: 239-45.
- ROBERFROID M., GIBSON G. R., HOYLES L., MCCARTNEY A. L., RASTALL R., ROWLAND I., WOLVERS D., WATZL B., SZAJEWSKA H., STAHL B., GUARNER F., RESPONDEK F., WHELAN K., COXAM V., DAVICCO M. J., LEOTOING L., WITTRANT Y., DELZENNE N. M., CANI P. D., NEYRINCK A. M. & MEHEUST A., (2010). Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr*, 104 Suppl 2: S1-63.
- RODIN J., REED D. & JAMNER L., (1988). Metabolic effects of fructose and glucose: implications for food intake. *Am J Clin Nutr*, 47: 683-9.

- ROLLS B. J., (2000). The role of energy density in the overconsumption of fat. *J Nutr*, 130: 268S-271S.
- ROLLS B. J., (1995). Carbohydrates, fats, and satiety. *Am J Clin Nutr*, 61(suppl): 960S-7S.
- ROLLS E. T., (1997). Taste and olfactory processing in the brain and its relation to the control of eating. *Crit Rev Neurobiol*, 11: 263-87.
- ROLLS E. T., (2005). Taste, olfactory, and food texture processing in the brain, and the control of food intake. *Physiol Behav*, 85: 45-56.
- ROLLS, E. T., (2011). Taste, olfactory and food texture reward processing in the brain and obesity. *Int J Obes (Lond)*, 35, 550-61.
- ROLLS E. T., MURZI E., YAXLEY S., THORPE S. J. & SIMPSON S. J., (1986). Sensory-specific satiety: food-specific reduction in responsiveness of ventral forebrain neurons after feeding in the monkey. *Brain Res*, 368: 79-86.
- ROLLS E. T. and ROLLS J. H., (1997). Olfactory sensory-specific satiety in humans. *Physiol Behav*, 61: 461-73.
- ROTH J. D., COFFEY T., JODKA C. M., MAIER H., ATHANACIO J. R., MACK C. M., WEYER C. & PARKES D. G., (2007). Combination therapy with amylin and peptide YY[3-36] in obese rodents: anorexigenic synergy and weight loss additivity. *Endocrinology*, 148: 6054-61.
- ROUTH V.H., (2010). Glucose Sensing Neurons in the Ventromedial Hypothalamus. *Sensors (Basel)*, 10: 9002-9025.
- RUIJSCHOP R. M., BOELRIJK A. E., DE GRAAF C. & WESTERTERP-PLANTENGA M. S., (2009a). Retronasal aroma release and satiation: a review. *J Agric Food Chem*, 57: 9888-94.
- RUIJSCHOP R. M., BURGERING M. J., JACOBS M. A. & BOELRIJK A. E., (2009b). Retro-nasal aroma release depends on both subject and product differences: a link to food intake regulation? *Chem Senses*, 34: 395-403.
- RUTH B. S. H. and RICHARD D. M., (2012). *Appetite and Food Intake: Behavioral and Physiological Considerations*. CRC Press: 396.
- RUTTIMANN E. B., ARNOLD M., HILLEBRAND J. J., GEARY N. & LANGHANS W., (2009). Intrameal hepatic portal and intraperitoneal infusions of glucagon-like peptide-1

reduce spontaneous meal size in the rat via different mechanisms. *Endocrinology*, 150: 1174-81.

SAKATA I., NAKAMURA K., YAMAZAKI M., MATSUBARA M., HAYASHI Y., KANGAWA K. & SAKAI T., (2002). Ghrelin-producing cells exist as two types of cells, closed- and opened-type cells, in the rat gastrointestinal tract. *Peptides*, 23: 531-6.

SAKATA T., YOSHIMATSU H., MASAKI T. & TSUDA K., (2003). Anti-obesity actions of mastication driven by histamine neurons in rats. *Exp Biol Med (Maywood)*, 228, 1106-10.

SAMRA R. A. and ANDERSON G. H., (2007). Insoluble cereal fiber reduces appetite and short-term food intake and glycemic response to food consumed 75 min later by healthy men. *Am J Clin Nutr*, 86: 972-9.

SAMUEL B. S., SHAITO A., MOTOIKE T., REY F. E., BACKHED F., MANCHESTER J. K., HAMMER R. E., WILLIAMS S. C., CROWLEY J., YANAGISAWA M. & GORDON J. I., (2008). Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105 : 16767-72.

SANTAS J., ESPADALER J., CUNE J. & RAFECAS M., (2012). Partially hydrolyzed guar gums reduce dietary fatty acid and sterol absorption in guinea pigs independent of viscosity. *Lipids*, 47: 697-705.

SATOH N., OGAWA Y., KATSURA G., TSUJI T., MASUZAKI H., HIRAOKA J., OKAZAKI T., TAMAKI M., HAYASE M., YOSHIMASA Y., NISHI S., HASODA K. & NAKAO K., (1997). Pathophysiological significance of the obese gene product, leptin, in ventromedial hypothalamus (VMH)-lesioned rats: Evidence for the loss of its satiety effect in the VMH-lesioned rats. *Endocrinology*, 138: 947–954.

SAVASTANO D. M. and COVASA M., (2007). Intestinal nutrients elicit satiation through concomitant activation of CCK(1) and 5-HT(3) receptors. *Physiol Behav*, 92: 434-42.

SCHEPPACH W., (1994). Effects of short chain fatty acids on gut morphology and function. *Gut*, Supplement 1: S35-S38.

SCHWARTZ M.W., WOODS S.C., PORTE J.R. D., SEELEY R.J. & BASKIN D.G., (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*, 4046778: 661–71.

- SCHWARTZ S. E., LEVINE R. A., SINGH A., SCHEIDECKER J. R. & TRACK N. S., (1982). Sustained pectin ingestion delays gastric emptying. *Gastroenterology*, 83: 812-7.
- SCOTT K. A. and MORAN T. H., (2007). The GLP-1 agonist exendin-4 reduces food intake in nonhuman primates through changes in meal size. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 293: R983-7.
- SERRANO C. E. J., (2010). Fibre, Organic Agriculture and Satiety. http://www.nutren.udl.cat/ftp/pdf/PICKFIBERHandbook_printed.pdf
- SHAFFER R. B., LEVINE A. S., MARLETTE J. M. & MORLEY J. E., (1987). Effects of xylitol on gastric emptying and food intake. *Am J Clin Nutr*, 45 : 744-7.
- SHEN L., KEENAN M. J., MARTIN R. J., TULLEY R. T., RAGGIO A. M., MCCUTCHEON K. L. & ZHOU J., (2009). Dietary resistant starch increases hypothalamic POMC expression in rats. *Obesity (Silver Spring)*, 17(1): 40–45.
- SHERRILL R. G., BERMAN J. M., BIRKEMO L., CROOM D. K., DEZUBE M., ERVIN G. N., GRIZZLE M. K., JAMES M. K., JOHNSON M. F., QUEEN K. L., RIMELE T. J., VANMIDDLESWORTH F. & SUGG E. E., (2001). 1,4-Benzodiazepine peripheral cholecystokinin (CCK-A) receptor agonists. *Bioorg Med Chem Lett*, 11: 1145-8.
- SHIMA K., SUDA T., NISHIMOTO K. & YOSHIMOTO S., (1990). Relationship between molecular structures of sugars and their ability to stimulate the release of glucagon-like peptide-1 from canine ileal loops. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 123, 464–470.
- SIEGLE M., SCHMID H. & EHRLEIN H., (1990). Effects of ileal infusions of nutrients on motor patterns of canine small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 259: G78–85.
- SIMANSKY K. J., (1996). Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. *Behav Brain Res*, 73: 37-42.
- SLAVIN J. L., (2005). Dietary fiber and body weight. *Nutrition*, 21(3): 411-8.
- SLAVIN J. and GREEN H., (2007). Dietary fibre and satiety. *British Nutrition Foundation Nutrition Bulletin*, 32 (suppl 1): 32–42.
- SLAVIN J. L., SAVARINO V., PAREDES-DIAZ A. & FOTOPOULOS G., (2009). A review of the role of soluble fiber in health with specific reference to wheat dextrin. *J Int Med Res*, 37: 1-17.

- SMALL D. M., JONES-GOTMAN M. & DAGHER A., (2003). Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *Neuroimage*, 19 : 1709-15.
- SMITH G. P., (2006). Cholecystokinin and treatment of meal size: proof of principle. *Obesity (Silver Spring)*, 14 Suppl 4: 168S-170S.
- SOLAH V. A., KERR D. A., ADIKARA C. D., MENG X., BINNS C. W., ZHU K., DEVINE A. & PRINCE R. L., (2010). Differences in satiety effects of alginate- and whey protein-based foods. *Appetite*, 54: 485-91.
- SPITZER L. and RODIN J., (1987). Effects of fructose and glucose preloads on subsequent food intake. *Appetite*, 8: 135-45.
- STANLEY S., WYNNE K., MCGOWAN B. & BLOOM S., (2005). Hormonal Regulation of Food Intake. *Physiol Rev.*, 85: 1131–1158.
- STEINERT R. E., FREY F., TÖPFER A., DREWE J. & BEGLINGER C., (2011). Effects of carbohydrate sugars and artificial sweeteners on appetite and the secretion of gastrointestinal satiety peptides. *Br. J. Nutr*, 105: 1320–1328.
- STEINERT R. E., POLLER B., CASTELLI M. C., DREWE J. & BEGLINGER C., (2010). Oral administration of glucagon-like peptide 1 or peptide YY 3-36 affects food intake in healthy male subjects. *Am J Clin Nutr*, 92: 810-7.
- STEWART M. L. and SLAVIN J. L., (2006). Molecular weight of guar gum affects short-chain fatty acid profile in model intestinal fermentation. *Mol Nutr Food Res*, 50: 971-6.
- STOKKE B.T., DRAGET K.I., SMIDSRØD O., YUGUCHI Y., URAKAWA H. & KAJIWARA K., (2000). Small angle x-ray scattering and rheological characterization of alginate gels. 1. Ca-alginate gels. *Macromolecules*, 33: 1853–56.
- STRADER A. D. and WOODS S. C., (2005). Gastrointestinal hormones and food intake. *Gastroenterology*, 128: 175-91.
- SUN J. and TAN H., (2013). Alginate-Based Biomaterials for Regenerative Medicine Applications. *Materials*, 6: 1285-1309.
- SWARTZ T. D., DUCA F. A. & COVASA M., (2010). Differential feeding behavior and neuronal responses to CCK in obesity-prone and -resistant rats. *Brain Res*, 1308: 79-86.

- TALSANIA T., ANINI Y., SIU S., DRUCKER D. J. & BRUBAKER P. L., (2005). Peripheral exendin-4 and peptide YY (3-36) synergistically reduce food intake through different mechanisms in mice. *Endocrinology*, 146: 3748-56.
- TATEMOTO K., (1982). Isolation and characterization of peptide YY (PYY), a candidate gut hormone that inhibits pancreatic exocrine secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 79: 2514-8.
- TAZOE H., OTOMO Y., KARAKI S., KATO I., FUKAMI Y., TERASAKI M. & KUWAHARA A., (2009). Expression of short-chain fatty acid receptor GPR41 in the human colon. *Biomed Res*, 30: 149-56.
- TEFF K. L., ELLIOTT S. S., TSCHÖP M., KIEFFER T. J., RADER D., HEIMAN M., TOWNSEND R. R., KEIM N. L., D'ALESSIO D. & HAVEL P. J., (2004). Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 89: 2963–2972.
- TIWARY C. M., WARD J. A. & JACKSON B. A., (1997). Effect of pectin on satiety in healthy US Army adults. *J Am Coll Nutr*, 16: 423-8.
- TOLHURST G., HEFFRON H., LAM Y. S., PARKER H. E., HABIB A. M., DIAKOIANNAKI E., CAMERON J., GROSSE J., REIMANN F. & GRIBBLE F. M., (2012). Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*, 61: 364-71.
- TOME D., SCHWARZ J., DARCEL N. & FROMENTIN G., (2009). Protein, amino acids, vagus nerve signaling, and the brain. *Am J Clin Nutr*, 90 : 838S-843S.
- TOUYAROU P., SULMONT-ROSSE C., ISSANCHOU S., DESPALINS R. & BRONDEL L., (2011). Influence of substrate oxidation on the reward system, no role of dietary fibre. *Appetite*, 57: 134-41.
- TROWELL H., (1972). Dietary fibre and coronary heart disease. Review in *European Etudes in Clinical Biology*, 17: 345–349.
- TROWEL H., SOUTHGATE D. A. T., WOLEVER T. M. S., LEEDS A. R., GASSUL M. A. & JENKINS D. J. A., (1976). Dietary fiber redefined. *Loncet*, 1: 967.
- TSO P., SUN W. & LIU M., (2004). Gastrointestinal satiety signals IV. Apolipoprotein A-IV. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 286: G885-90.

- TUCKER L. A. and THOMAS K. S., (2009). Increasing total fiber intake reduces risk of weight and fat gains in women. *Journal of Nutrition*, 139(3): 576-81.
- TURNBAUGH P. J., RIDAURA V. K., FAITH J. J., REY F. E., KNIGHT R. & GORDON J. I., (2009). The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med*, 1, 6ra14.
- TURNBULL W. H. & THOMAS H. G., (1995). The effect of a *Plantago ovata* seed containing preparation on appetite variables, nutrient and energy intake. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 19: 338-42.
- UNNIAPPAN S. & KIEFFER T. J., (2008). Leptin extends the anorectic effects of chronic PYY(3-36) administration in ad libitum-fed rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 295: R51-8.
- VAHOUNY G. V., SATCHITHANANDAM S., CHEN I., TEPPER S. A., KRITCHEVSKY D., LIGHTFOOT F. G. & CASSIDY M. M., (1988). Dietary fiber and intestinal adaptation: effects on lipid absorption and lymphatic transport in the rat. *Am J Clin Nutr*, 47: 201-6.
- VALASSI E., SCACCHI M. & CAVAGNINI F., (2008). Neuroendocrine control of food intake. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Disease*, 18: 158-168.
- VALEN R., JORDAL A. E., MURASHITA K. & RONNESTAD I., (2011). Postprandial effects on appetite-related neuropeptide expression in the brain of Atlantic salmon, *Salmo salar*. *Gen Comp Endocrinol*, 171: 359-66.
- VAN CITTERS G. W. and LIN H. C., (1999). The ileal brake: a fifteen-year progress report. *Curr Gastroenterol Rep*, 1: 404-9.
- VAN ITALLIE T.B. and VANDERWEELE D.A., (1981). The phenomenon of satiety. In: Bjorntorp P., Cairella M., Howard A.N. (eds) *Recent Advances in Obesity Research*, vol III. Libbey, London : 278-89.
- VITAGLIONE P., LUMAGA R. B., STANZIONE A., SCALFI L. & FOGLIANO V., (2009). beta-Glucan-enriched bread reduces energy intake and modifies plasma ghrelin and peptide YY concentrations in the short term. *Appetite*, 53: 338-44.
- VOLKOW N. D., WANG G. J. & BALER R. D., (2011). Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci*, 15: 37-46.

- WANDERS A. J., JONATHAN M. C., VAN DEN BORNE J. J., MARS M., SCHOLS H. A., FESKENS E. J. & DE GRAAF C., (2012). The effects of bulking, viscous and gel-forming dietary fibres on satiation. *Br J Nutr*, 109: 1330-7.
- WANDERS A. J., JONATHAN M. C., VAN DEN BORNE J. J. G. C., MARS M., SCHOLS H. A., FESKENS E. J. M. & DE GRAAF C., (2013). The effects of bulking, viscous and gel-forming dietary fibres on satiation. *British Journal of Nutrition*, 109: 1330–1337.
- WANDERS A. J., VAN DEN BORNE J. J., DE GRAAF C., HULSHOF T., JONATHAN M. C., KRISTENSEN M., MARS M., SCHOLS H. A. & FESKENS E. J., (2011). Effects of dietary fibre on subjective appetite, energy intake and body weight: a systematic review of randomized controlled trials. *Obes Rev*, 12: 724-39.
- WANG G-J., TOMASI D., BACKUS W., WANG R., TELANG F., GELIEBTER A., KORNER J., BAUMAN A., FOWLER J. S., THANOS P. K. & VOLKOW N. D., (2008). Gastric distention activates satiety circuitry in the human brain. *NeuroImage*, 39: 1824-1831.
- WEBER M., BISSOT T., SERVET E., SERGHERAERT R., BIOURGE V. & GERMAN A. J., (2007). A high-protein, high-fiber diet designed for weight loss improves satiety in dogs. *J Vet Intern Med*, 21: 1203-8.
- WEICKERT M. O., SPRANGER J., HOLST J. J., OTTO B., KOEBNICK C., MOHLIG M. & PFEIFFER A. F., (2006). Wheat-fibre-induced changes of postprandial peptide YY and ghrelin responses are not associated with acute alterations of satiety. *Br J Nutr*, 96: 795-8.
- WEIGLE D. S., BREEN A. P., MATTHYS C. C., CALLAHAN H. S., MEEUWS E. K., BURDEN R. V. & PURNELL J. Q., (2005). A high-protein diet induces sustained reductions in appetite, ad libitum caloric intake, and body weight despite compensatory changes in diurnal plasma leptin and ghrelin concentrations. *Am J Clin Nutr*, 82: 41–8.
- WELCH R.W., KELLY M.T., GALLAGHER A.M., WALLACE J.M., BARBARA M. & LIVINGSTONE E., (2008). The effects of inulin-type fructans on satiety and energy intake: human studies. *Focus on Obesity*, 19(5): 4-6.
- WELLER A., SMITH G. P. & GIBBS J., (1990). Endogenous cholecystokinin reduces feeding in young rats. *Science*, 247: 1589-91.
- WESTENBRINK S., BRUNT K. & VAN DER KAMP J-W., (2013). Dietary fibre: Challenges in production and use of food composition data. *Food Chemistry*, 140: 562–567.

- WESTERTERP-PLANTENGA M. S., NIEUWENHUIZEN A., TOME D., SOENEN S. & WESTERTERP K. R., (2009). Dietary protein, weight loss, and weight maintenance. *Annu Rev Nutr*, 29: 21-41.
- WILLESEN M. G., KRISTENSEN P. & ROMER J., (1999). Co-localization of growth hormone secretagogue receptor and NPY mRNA in the arcuate nucleus of the rat. *Neuroendocrinology*, 70: 306-16.
- WILLIAMS D. L., CUMMINGS D. E., GRILL H. J. & KAPLAN J. M., (2003). Meal-related ghrelin suppression requires postgastric feedback. *Endocrinology*, 144: 2765-7.
- WILLIAMS D. L., BASKIN D. G. & SCHWARTZ M. W., (2009a). Evidence that intestinal glucagon-like peptide-1 plays a physiological role in satiety. *Endocrinology*, 150: 1680-7.
- WILLIAMS D. L., BASKIN D. G. & SCHWARTZ M. W., (2009b). Hindbrain leptin receptor stimulation enhances the anorexic response to cholecystokinin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 297: R1238-46.
- WILLIAMS J. A., LAI C-S., CORWIN H., MA Y., MAKI K. C., GARLEB K. A. & WOLF B. W., (2004). Inclusion of guar gum and alginate into a Crispy bar improves postprandial glycemia in humans. *J. Nutr.*, 134: 886–889.
- WILLIS H. J., ELDRIDGE A. L., BEISEIGEL J., THOMAS W. & SLAVIN J. L., (2009). Greater satiety response with resistant starch and corn bran in human subjects. *Nutrient Residency*, 29: 100–105.
- WILMSHURST P. and CRAWLEY J. C., (1980). The measurement of gastric transit time in obese subjects using ²⁴Na and the effects of energy content and guar gum on gastric emptying and satiety. *Br J Nutr*, 44: 1-6.
- WILSON W. H. and HELLER H. C., (1975). Elevated blood glucose levels and satiety in the rat. *Physiol Behav*, 15: 137-43.
- WISE R. A., (2006). Role of brain dopamine in food reward and reinforcement. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 361: 1149-58.
- WOODS S. C., (2005). Signals that influence food intake and body weight. *Physiology & Behavior*, 86: 709 – 716.

- WREN A. M., SEAL L. J., COHEN M. A., BRYNES A. E., FROST G. S., MURPHY K. G., DHILLO W. S., GHATEI M. A. & BLOOM S. R., (2001). Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 86: 5992.
- WREN A. M., SMALL C. J., WARD H. L., MURPHY K. G., DAKIN C. L., TAHERI S., KENNEDY A. R., ROBERTS G. H., MORGAN D. G., GHATEI M. A. & BLOOM S. R., (2000). The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology*, 141 4325-8.
- WRICK K. L., ROBERTSON J. B., VAN SOEST P. J., LEWIS B. A., RIVERS J. M., ROE D. A. & HACKLER L. R., (1983). The influence of dietary fiber source on human intestinal transit and stool output. *J Nutr*, 113: 1464-79.
- YAMADA K., TOKUNAGA Y., IKEDA A., OHKURA K-I., KAKU-OHKURA S., MAMIYA S., LIM B. O. & TACHIBANA H., (2003). Effect of dietary fiber on the lipid metabolism and immune function of aged Sprague-Dawley rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem*, 67(2): 429-433.
- YANG J., BROWN M. S., LIANG G., GRISHIN N. V. & GOLDSTEIN J. L., (2008). Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell*, 132: 387-96.
- YOUNES H., DEMIGNÉ C., BEHR R. S., GARLEB K. A. & RÉMÉSY C., (1996). A blend of dietary fibers increases urea disposal in the large intestine and lowers urinary nitrogen excretion in rats fed a low protein diet. *Nutritional Biochemistry*, 7: 474-480.
- ZHANG Y. Y., PROENCA R., MAFFEI M., BARONE M., LEOPOLD L. & FRIEDMAN J. M., (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homolog. *Nature*, 372: 425-432.
- ZHOU J., MARTIN R. J., TULLEY R. T., RAGGIO A. M., MCCUTCHEON K. L., SHEN L., DANNA S. C., TRIPATHY S., HEGSTED M. & KEENAN M. J., (2008). Dietary resistant starch upregulates total GLP-1 and PYY in a sustained day-long manner through fermentation in rodents. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 295: E1160-6.
- ZIJLSTRA N., MARS M., DE WIJK R. A., WESTERTERP-PLANTENGA M. S. & DE GRAAF C., (2008). The effect of viscosity on ad libitum food intake. *Int J Obes (Lond)*, 32: 676-83.

ANNEXES

Liste des annexes

Annexe 1: Détails techniques de l'enregistrement continu de la prise de nourriture.

Annexe 2: Bandes de migration d'ARNm sur gel d'agarose.

Annexe 3: Fructo-oligosaccharides (oligofructose)

Annexe 4: Revue: Long term ingestion of a preload containing fructo-oligosaccharide or guar gum decreases fat mass but not food intake in mice.

Annexe 1 : Détails techniques de l'enregistrement continu de la prise de nourriture

Les détails techniques de l'enregistrement continu de la prise de nourriture effectués étaient les suivantes:

La prise alimentaire a été enregistrée à intervalles de 5 secondes de pesage continu des tasses alimentaires.

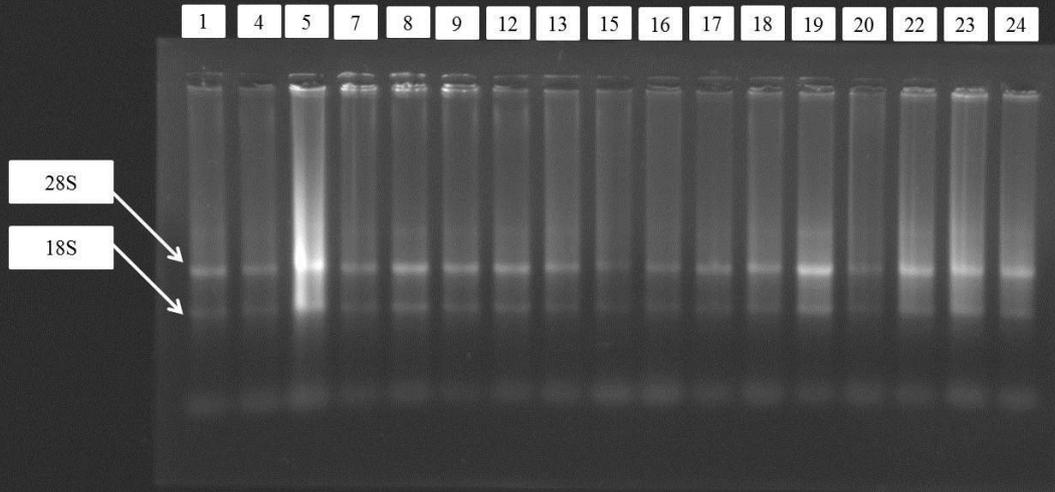
Les logiciels d'analyse de données personnalisée traitent les changements dans le poids de la coupe de la nourriture dans le temps pour déterminer les tendances de repas: la taille du repas (sensibilité <0,01 g), l'intervalle inter-repas (sensibilité 2 minutes) et la vitesse d'ingestion.

Une séquence d'alimentation a été établie en fonction des critères suivants: un bout d'alimentation a été défini comme un événement d'alimentation qui dure plus de 10 s avec une dose supérieure à 0,01 g.

Un motif de repas pour chaque animal a ensuite été obtenu; cela a été caractérisé par les paramètres suivants: le nombre du repas, taille du repas (g), la durée du repas (min), taux d'ingestion (g / min) et l'intervalle inter-repas (min).

Annexe 2 : Bandes de migration d'ARNm sur gel d'agarose.

1, 4 et 5: Régimes normoprotéiques hyperlipidiques
7, 8, 9 et 12: Régimes hyperprotéiques hyperlipidiques
13, 15, 16, 17 et 18: Régimes normoprotéiques hyperlipidiques + 10% FOS
19, 20, 22, 23 et 24: Régimes hyperprotéiques hyperlipidiques + 10% FOS



Annexe 3: Fructo-oligosaccharides (oligofructose)

Dans notre étude, nous avons utilisés 3 différentes marques d'oligofructose :

1. Fructo-oligosaccharides de chicorée (SIGMA-ALDRICH) :

Références : F8052 SIGMA

Les fructo-oligosaccharides sont constitués de glucose (fructose)_n avec la liaison β -2→1 entre les unités monomères de fructose. La longueur de la chaîne de fructose varie de 2 à 60 avec un degré moyen de polymérisation supérieur à 10. Les fructo-oligosaccharides sont résistants à l'hydrolyse par les enzymes intestinales de l'Homme et se sont révélés être non digestibles par les enzymes de l'intestin grêle, mais sont largement fermentées par le microbiote dans le tube digestif inférieur.

2. Fructo-oligosaccharides (supersmart)

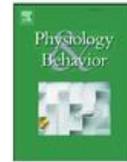
Références : 62PFIN1SMA007

Les fructo-oligosaccharides à courte chaîne sont produits à partir de betteraves à sucre, grâce à l'utilisation d'une enzyme produite par *Aspergillus niger*, un champignon microscopique largement utilisé dans l'industrie alimentaire.

3. Fructo-oligosaccharides (actilight)

Actilight est composé de chaînes courtes fructo-oligosaccharides (FOS). Ce sont des fibres alimentaires solubles et non visqueuses. Il est produit à partir de betterave à sucre par un processus de biosynthèse avec un index de glycémie proche de zéro. Le degré de polymérisation est inférieur à 10.

Annexe 4: Long term ingestion of a preload containing fructo-oligosaccharide or guar gum decreases fat mass but not food intake in mice.



Long term ingestion of a preload containing fructo-oligosaccharide or guar gum decreases fat mass but not food intake in mice [☆]



Zouheyr Hadri ^{c,1}, Catherine Chaumontet ^{a,b,*}, Gilles Fromentin ^{a,b,1}, Patrick C. Even ^{a,b,1}, Nicolas Darcel ^{a,b,1}, Abdelkader Dilmi Bouras ^{c,1}, Daniel Tomé ^{a,b,1}, Rojo Rasoamanana ^{a,b,1}

^a AgroParisTech, CRNH-IdF, UMR914, Nutrition Physiology and Ingestive Behavior, F-75005 Paris, France

^b INRA, CRNH-IdF, UMR914, Nutrition Physiology and Ingestive Behavior, F-75005 Paris, France

^c Laboratoire de Bioressources Naturelles Locales, Département de Biologie, Faculté des Sciences, Université Hassiba Ben Bouali, Chlef, Algeria

HIGHLIGHTS

- Fibers, regardless of type, inhibit food intake in short term intake.
- Fibers, regardless of type, lose its ability to inhibit food intake over time.
- Guar gum and fructo-oligosaccharide limit fat storage similarly in long term.

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 March 2015

Received in revised form 21 April 2015

Accepted 22 April 2015

Available online 24 April 2015

Keywords:

Fructo-oligosaccharide

Guar gum

Alginate

Food intake and adiposity

ABSTRACT

Fermentable dietary fibre such as fructo-oligosaccharide and viscous dietary fibers such as guar gum and alginate affect energy homeostasis. The goal of this study was to compare the impact of long term intake of these three dietary fibers on food intake, meal pattern, body weight and fat accumulation in mice. Over a period of 3 weeks, the mice were fed daily with a preload containing 32 mg of fructo-oligosaccharide or alginate or 13 mg of guar gum. Food intake and body weight were monitored weekly, while meal patterns, adiposity and the expression of hypothalamic neuropeptide genes were evaluated at the end of the study period. The 3 dietary fibers produced a similar decrease in total daily food intake (14 to 22%) at the end of the first week, and this effect disappeared over time. The 3 dietary fibers induced a slight variation in satiation parameters. Body weight and expression of hypothalamic neuropeptide genes were not affected by any of the treatment. Preload of fructo-oligosaccharide and guar gum induced a similar and substantial decrease in the development of adiposity (17% and 14%, respectively), while alginate had no effect. Our results demonstrate mainly that the inhibitory effect of dietary fiber on food intake is lost over time, and that guar gum limits fat storage.

© 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

The two main properties characterizing dietary fibers, fermentability [1,2] and viscosity [3–5], affect energy intake [6–9], weight gain, fat

accumulation and the lipid profile [8,10–14]. On the one hand, fermentable fibers such as fructo-oligosaccharide (FOS) have a potent short-term inhibitory effect on food intake and promote a decrease in body weight [15,16]. These effects of fermentable fibers are thought to be related to their modulation of gut microbiota and to the production of short chain fatty acids (SCFAs) which indirectly mediate their effects [17]. On the other hand, the viscous dietary fibers guar gum (GG) [18–21] and alginate (AL) [22–25] decrease energy intake and/or body weight for a limited time period (up to 1 week). For precision, two types of viscous fibers are identified: fibers that develop its viscosity outside the body, i.e. during its preparation, such as GG and those becoming viscous only during transit in the gastro-intestinal tract, such as AL. These 2 types of viscous dietary fibers slow down gastric emptying as well as peristalsis thereby increasing the anorexigenic and homeostatic signaling emanating from the gastro-intestinal tract [5].

Abbreviations: AL, alginate; FOS, fructo-oligosaccharide; GG, guar gum; BW, body weight.

[☆] This project is supported by AgroParisTech and Institut National de la Recherche Agronomique (INRA, France).

* Corresponding author at: UMR914, Physiologie de la Nutrition et du Comportement Alimentaire, AgroParisTech, 16, rue Claude Bernard, F-75005 Paris, France.

E-mail address: catherine.chaumontet@agroparistech.fr (C. Chaumontet).

¹ Current address for all authors: UMR914– Physiologie de la Nutrition et du Comportement Alimentaire, AgroParisTech, 16, rue Claude Bernard, F-75005 Paris, France.

The hypothalamic neuropeptides such as the anorexigenic peptides pro-opiomelanocortin (POMC) and cocaine amphetamine regulatory peptide (CART), the orexigenic peptides agouti-related peptide (AgRP) and neuropeptide Y (NPY) [26–30] and the hypothalamic melanocortin-4 receptor [31,32] may be involved in the mechanism underlying the impact of all types of fibers on energy intake since they are well-known to take a prominent role in the control of energy homeostasis. Therefore, the short term effects of both fermentable and viscous dietary fibers on energy intake and fat storage are well described, however their impact over a longer time period (over 3 weeks) is less well characterized.

The aim of this study was to compare the impact of long term intake of the highly fermentable FOS and of the two types of viscous fibers, GG and AL [33] on food intake, eating behavior, body weight and fat accumulation in mice. Mice were fed each morning with a preload containing FOS, GG or AL for 3 weeks and had further access to a balanced diet over the following 7 h. Food intake, body weight and adiposity were monitored weekly. The meal pattern was analyzed at the end of the 3 week study period. We also measured the expression of genes in the hypothalamus for POMC/CART, NPY/AgRP and MC4R at the end of the 3-week study period.

2. Material and methods

2.1. Animals

Male C57BL/6J mice (Harlan Laboratories, Inc., Horst, The Netherlands), aged 8 weeks (20 to 25 g) at the beginning of the experiments, were housed individually in standard cages or in cages that allowed continuous recording of food intake. The cages were placed in a temperature- and humidity-controlled room (22 ± 1 °C, $53 \pm 2\%$ humidity) with a 12:12 light/dark cycle (lights off at 9:30). Throughout the study, the mice had access to food only during the dark period (between 9:30 and 18:00). The mice were fed with a preload from 9:30 a.m. to 10:00 a.m. and then had free access to NP, a modified AIN93M diet containing 10% lipid, 14% protein and 76% carbohydrate in terms of energy with a proportion of 5% of dietary fibers (cellulose) [34,35], from 11:00 to 18:00 (7 h). The mice were adapted to the housing conditions, the food access period and handling for 7 days. During this period, no dietary fiber treatment was administered to the mice, as all of the groups were fed with the control preload C (without additional dietary fiber). The animals had *ad libitum* access to water. All of the experiments were approved by the local animal care and ethics committee (COMETHEA No. 11-004, 11-005, 11-006, 11-007, Jouy-en-Josas, France). Six to 7 mice each were assigned to one of the following groups: C (control group), FOS, GG or AL.

2.2. Fiber preloads

Each preload contained 32 mg of one of the dietary fibers, FOS, GG or AL (Sigma-Aldrich), mixed with the NP diet. The control preload (C) contained no additional dietary fiber. The energy provided by each preload was 5.02 kJ (or 1.2 kcal), which is equivalent to approximately 10% of the daily energy requirement for mice. The preload containing GG was very viscous and poorly accepted by mice at a dose of 32 mg, so the dose was reduced to 13 mg. The preloads were prepared the day prior to administration and stored at 4 °C. The preloads (Table 1) were administered to mice in solid form in free feeding. To test a dose that could be relevant for humans, we used a much lower dose of dietary fiber (1.28 g of fiber/kg body weight (BW)) than doses used in other rodent studies of food intake and body weight (5 to 10 g of fiber/kg BW) [16,36].

2.3. Food intake measurements and meal pattern analysis

When food intake was stable and similar between all of the groups (after a habituation period of 7 days), we began to administer dietary

Table 1

Composition of the preloads. Each preload was prepared with fructo-oligosaccharide (FOS), guar gum (GG) or alginate (AL) incorporated in a standard NP diet and dissolved in water. The control preload (C) contained no additional dietary fiber. The C, FOS, GG and AL preloads were iso-caloric and had approximately equivalent weights.

	C	FOS	GG	AL
Diet (mg)				
NP diet ^a	344	344	344	344
FOS	–	32	–	–
AL	–	–	–	32
GG	–	–	13	–
Water	186	186	186	186
Total weight of preload	530	562	543	562
Energy density (kJ/g)	9.5	8.9	9.2	8.9

^a The energy density of the NP diet is 14.6 kJ/g [34].

fiber to the mice. The food intake was measured manually by weighing the food cups at baseline and then weekly for the first 2 weeks of fiber intake. Food intake and meal patterns were assessed as follows: the dietary fiber preload was administered to mice from 9:30 to 10:00, and the mice were allowed to consume it freely. Intake of the NP diet was measured during the free-feeding period between 11:00 a.m. to 18:00, specifically at 12:00 (1 h of free-feeding), 14:00 (3 h of free-feeding), 17:00 (6 h of free-feeding) and 18:00 (total daily food intake). During the third week of dietary fiber treatment, the mice were housed in cages that allowed continuous recording of food intake for 3 days. The first 2 days served as the adaptation period, and the food intake was measured on the third day. The measurements were performed similar to previous studies [35,37], as follows:

- (i) Food intake was recorded at 5 s intervals by continuous weighing of the food cups.
- (ii) Custom data analysis software processed the changes in the weight of the food cup over time to determine the meal pattern, including: meal size (sensitivity <0.01 g), inter-meal interval (sensitivity 2 min) and speed of ingestion.
- (iii) The feeding sequence was established based on feeding bouts, which were defined as feeding events lasting more than 10 s with an intake greater than 0.01 g.

The meal pattern for each animal was defined based on the following parameters: feeding bout number, bout size (g), bout duration (min), ingestion rate (g/min) and the inter-bout interval (min).

2.4. Body weight and adiposity measurements

The weight of mice was evaluated using a laboratory scale Sartorius Quintix 3102-15 (maximal capacity: 3100 g, reproducibility/standard variation: 0.01 g). Upon arrival, the mice were assigned randomly to one of the 4 groups. The mice in all of the groups had similar body weights at baseline, as the mean body weight of the mice in the C, FOS, GG and AL groups was 23.93 ± 0.42 g, 22.34 ± 0.42 g, 23.46 ± 0.45 g and 24.09 ± 0.58 g, respectively ($p > 0.05$). The mice were then weighed weekly during the fasting period (from 8:30 to 9:00).

The percentage of fat was evaluated by dual energy X-ray absorptiometry using a Lunar PIXImus densitometer (Lunar Corp, Madison, WI). The accuracy of this technique in measuring fat mass in mice has been extensively described previously [38]. This measurement was performed weekly at the same time in the afternoon (from 14:30 to 16:30). Mice were anesthetized with 1.5% isoflurane for the duration of the scan (15 min).

2.5. Gene expression of hypothalamic neuropeptides POMCs, CART, AgRP, NPY and MC4R receptor

The mice ($n = 6\text{--}7/\text{group}$) were euthanized with pentobarbital (90 mg/kg) and decapitated within 90 min after administration of the preload. The brain was extracted and the hypothalamus was harvested, placed in TRIzol reagent (Invitrogen, Carlsbad, CA), snap frozen in liquid nitrogen and stored at -80°C . Total RNA was then extracted by adding 1 mL of TRIzol and homogenizing using a ball mill (Tissue Lyser, Qiagen, Orsay, France). The sample was then centrifuged at $10,000\text{ g}/4^\circ\text{C}$ for 10 min. The supernatant was collected and total RNA concentrations were determined by measuring the absorbance at 260 nm with a Nanodrop spectrophotometer (Labtek, Paris, France). Complementary DNA (cDNA) was synthesized using 400 ng of total RNA and a high capacity cDNA reverse transcription kit (Applied Biosystems, Forester City, CA). The levels of AgRP, NPY, CART and MC4R mRNA expression in the hypothalamus were measured by qPCR using SYBR Green as a fluorescent DNA binding dye (Master Mix Kit, Life Technology). The following conditions: initial denaturation at 95°C for 10 min and 40 amplification cycles at 95°C for 15 s and 60°C for 1 min using Applied Biosystems 7300 Real Time PCR System. The primer sequences were as follows (forward/reverse): GACTAGGCCTGACACGTGGAA/GGCCCTGAGCGACTGTA for POMC, AGCTTTGGCGGAGGTGCTA/GCGACGCGGAGAACA for AgRP, CAGAAAACGCCCCAGAAC/TTTCATTTCCCATCACCACATG for NPY, GCCAAGCGGCAACTTC/TCTTGAACGCTTCGATCTG for CART and TAGCCTGGCTGTGGCAGAT/CGATGGTTCCGACCCATIT for MC4R. The mRNA expression levels of the target genes were normalized to the 18S, and ribosomal protein L 13a (RPL13A) housekeeping genes. The cycle threshold (Ct) for each sample was determined at a constant level of fluorescence. A melt curve was performed after each run to detect genomic DNA contamination (using a control without reverse transcriptase) and/or the formation of primer dimers (controls containing no DNA template). Quantitative cDNA amplification values were determined by the Ct number at which the increase in signal was associated with exponential amplification of the PCR products. The overall efficiency (E) of the PCR reaction was calculated from the slopes of the standard curves using the following equation: $E = (10^{-1/\text{slope}}) - 1$. All of the cDNA samples were amplified with greater than 98% efficiency, indicating that 18S, RPL13A and the target genes were amplified with similar efficiency. Gene expression was determined using the $2^{-\Delta\text{Ct}}$ formula, where $\Delta\text{Ct} = (\text{Ct target gene} - \text{Ct housekeeping gene})$.

2.6. Statistical analysis

All the results are expressed as the mean \pm SEM. Food intake, meal pattern, body weight and the percentage of fat mass were compared by repeated measures ANOVA plus Tukey's *post-hoc* test, using the "PROC MIXED" function of the SAS software program (SAS 9.1, SAS Institute). A one-way ANOVA with Tukey's *post-hoc* test performed with SAS was used to analyze gene expression. The significance level was set at $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Influence of dietary fiber on food intake

Throughout the duration of the study period, the mice completely consumed the preload containing the dietary fiber. Because the different preloads (C, FOS, GG and AL) were iso-energetic and had similar weights (see Table 1), the energy intake provided by these preloads (5.02 kJ) was not included in the food intake values reported below.

At baseline, the daily intake of the NP diet was similar between the groups ($6.46 \pm 0.14\text{ g}$, $6.17 \pm 0.20\text{ g}$, $6.40 \pm 0.28\text{ g}$ and $6.05 \pm 0.25\text{ g}$ for the C, FOS, GG and AL preloads, respectively; $p > 0.05$). After 1 week of treatment, the ingestion of dietary fiber had no effect on food intake after 1 h and 3 h of free access to NP diet (Fig. 1a). When

compared to the C group, FOS and AL significantly reduced food intake after 6 h of free-feeding, by 17% and 14%, respectively. All of the treatments induced a significant decrease in daily food intake (by 20%, 22% and 14% for FOS, GG and AL, respectively), and there was no significant difference between these effects.

The appetite suppression induced by the dietary fibers disappeared after 2 weeks of treatment, as all of the groups had the same food intake

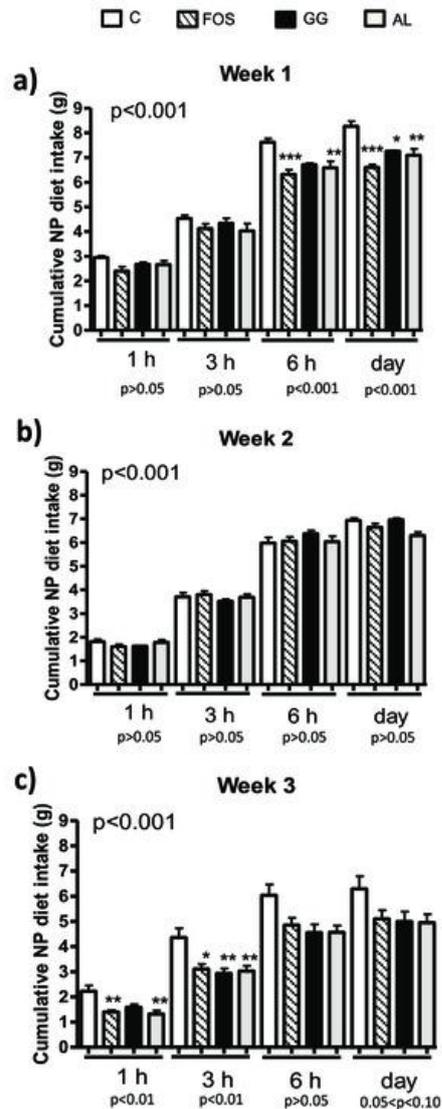


Fig. 1. Effect of fructo-oligosaccharide (FOS), guar gum (GG) or alginate (AL) on food intake. The results are presented as the amount of NP diet ingested after ingestion of the preload (530 to 562 g) containing 32 mg of FOS or AL or 13 mg of GG or the control preload (C) with no additional fiber. At baseline, the NP diet intake was similar between C, FOS, GG and AL. a, The effect of FOS, GG and AL on food intake after 1 week of fiber supplementation. b, The effect of tested fibers on food intake after 2 weeks of supplementation. c, The effect of tested fibers on food intake after 3 weeks of supplementation. *, ** and *** indicate a significant difference compared to C with p -values of <0.05 , 0.01 and 0.001 , respectively. The values are presented as the mean \pm SEM. C, $n = 7$; FOS, $n = 7$; GG, $n = 6$ and AL, $n = 7$.

as the C group at all time points during the second week (Fig. 1b). The daily NP diet intake was: 6.93 ± 0.09 g, 6.58 ± 0.18 g, 6.96 ± 0.07 g and 6.30 ± 0.14 g, respectively for the C, FOS, GG and AL groups ($p > 0.05$).

During the third week of dietary fiber intake, FOS and AL significantly reduced food intake by 37% and 41%, respectively, during the first hour of free-feeding (Fig. 1c). After 3 h of free access to food, the FOS, GG and AL groups exhibited a significant decrease in the rate of food intake, by 28%, 33% and 30%, respectively. There was no significant difference in the effects induced by the 3 dietary fibers after 3 h of free access to food ($p > 0.05$). Throughout the rest of the day, there was no significant decrease in NP diet intake regardless of the group, as the total daily NP diet intake was similar between all groups ($p > 0.05$ at 6 h, $0.05 < p < 0.10$ for total daily NP intake indicating a slight trend).

3.2. Influence of dietary fiber on meal pattern parameters at 3 weeks

The impact of 3 weeks of dietary fiber intake on eating behavior in mice was evident primarily during the first 3 h of free access to food, although some changes were also observed from 3 h to 6 h (Table 2).

During the first hour of access to food, the mice in the FOS group ate significantly less food (37% of decrease) than those in the C group, while the mice in the AL group ingested significantly less food (41% of decrease) than the C group ($p = 0.003$). There was no significant difference in food intake between the GG and C groups ($p > 0.05$). Administration of FOS or AL induced a 36% decrease in bout size compared to the C group, and administration of GG decreased bout size by 32% compared to the C group ($p = 0.005$). FOS only significantly reduced the bout duration compared to the control (by 27%, $p = 0.018$). We did not observe any changes in other meal pattern parameters such as ingestion rate; bout number and inter-bout interval during the first hour of free-feeding (see Table 2).

Between the 1 h and 3 h time points during the free-feeding period, only the GG group exhibited a significant decrease in food intake (by 37%, $p = 0.002$) and bout size (by 24%, $p = 0.027$). Only the AL group exhibited a significant reduction in bout duration compared to the control (by 29%, $p = 0.016$). No changes were observed in other meal pattern parameters such as ingestion rate, bout number and inter-bout interval during the period between the 1 h and 3 h free-feeding time points.

Between the 3 h and 6 h time points during the free-feeding period, none of the dietary fibers had an impact on food intake, bout size, bout number or inter-bout interval. However, we observed significant variations in bout duration and ingestion rate. Compared to the control group, the FOS group exhibited a 28% decrease in bout duration ($p = 0.013$). Administration of FOS and GG increased the ingestion rate by 37% compared to the C group ($p = 0.016$).

Between the 6 h and 7 h time points during the free-feeding period, there was no change in meal patterns between the groups (see Table 2). We did not observe any significant decrease in total daily NP diet intake after 3 weeks of dietary fiber treatment ($p = 0.082$). However, this low p -value indicated a trend toward a dietary fiber-induced decrease in total daily food intake, which was reflected by an approximately 19% to 21% decrease in food intake.

3.3. Influence of dietary fiber on body weight and adiposity

After the adaptation period and before dietary fiber administration began (i.e. at baseline), the body weight of the mice was similar between all of the groups. The mean body weight of the mice assigned to the C, FOS, GG, and AL groups was 22.74 ± 0.43 g, 21.78 ± 0.46 g, 21.49 ± 0.72 g and 22.65 ± 0.59 g, respectively ($p > 0.05$). There was no significant change in body weight over 3 weeks of FOS, GG or AL administration compared to the mice in the C group. The final body weight

Table 2
Effect of fructo-oligosaccharide (FOS), guar gum (GG) or alginate (AL) on meal pattern parameters after 3 weeks of fiber supplementation.

Meal pattern parameters	C	FOS	GG	AL	p-Value
<i>0–1 h of free-feeding</i>					
Food intake (g)	2.22 ± 0.23 a	1.40 ± 0.07 b	1.59 ± 0.08 ab	1.32 ± 0.14 b	0.003
Bout size (g)	0.25 ± 0.03 a	0.16 ± 0.01 b	0.17 ± 0.01 b	0.16 ± 0.02 b	0.005
Bout duration (min)	1.59 ± 0.12 a	1.16 ± 0.07 b	1.27 ± 0.05 ab	1.26 ± 0.08 ab	0.018
Ingestion rate (g/min)	0.16 ± 0.01	0.14 ± 0.01	0.14 ± 0.01	0.13 ± 0.01	0.081
Bout number	8.82 ± 0.21	8.70 ± 0.25	9.20 ± 0.35	8.35 ± 0.60	0.521
Inter-bout interval (min)	6.21 ± 0.38	6.11 ± 0.70	5.78 ± 0.60	6.99 ± 0.60	0.635
<i>1 h–3 h of free-feeding</i>					
Food intake (g)	2.13 ± 0.16 a	1.71 ± 0.13 ab	1.34 ± 0.09 b	1.85 ± 0.09 ab	0.002
Bout size (g)	0.17 ± 0.01 a	0.16 ± 0.01 ab	0.13 ± 0.01 b	0.15 ± 0.01 ab	0.027
Bout duration (min)	1.53 ± 0.08 a	1.29 ± 0.08 ab	1.26 ± 0.11 ab	1.09 ± 0.09 b	0.016
Ingestion rate (g/min)	0.11 ± 0.01	0.12 ± 0.01	0.10 ± 0.01	0.14 ± 0.01	0.061
Bout number	12.20 ± 0.20	10.80 ± 0.19	10.57 ± 0.38	12.35 ± 0.26	0.083
Inter-bout interval (min)	9.90 ± 0.31	10.84 ± 0.93	11.54 ± 0.70	9.56 ± 0.47	0.137
<i>3 h–6 h of free-feeding</i>					
Food intake (g)	1.76 ± 0.07	1.84 ± 0.05	1.75 ± 0.10	1.67 ± 0.08	0.691
Bout size (g)	0.17 ± 0.02	0.16 ± 0.02	0.19 ± 0.02	0.15 ± 0.01	0.584
Bout duration (min)	1.90 ± 0.10 a	1.37 ± 0.07 b	1.64 ± 0.09 ab	1.55 ± 0.08 ab	0.013
Ingestion rate (g/min)	0.08 ± 0.01 a	0.11 ± 0.01 b	0.11 ± 0.02 b	0.09 ± 0.01 ab	0.016
Bout number	10.41 ± 0.83	11.81 ± 0.95	9.25 ± 0.35	11.17 ± 0.70	0.143
Inter-bout interval (min)	17.20 ± 2.56	15.22 ± 1.52	19.57 ± 4.42	16.22 ± 1.72	0.288
<i>6 h–7 h of free-feeding</i>					
Food intake (g)	0.38 ± 0.10	0.33 ± 0.07	0.49 ± 0.06	0.51 ± 0.11	0.467
Bout size (g)	0.14 ± 0.02	0.17 ± 0.03	0.25 ± 0.06	0.22 ± 0.03	0.148
Bout duration (min)	1.47 ± 0.14	1.51 ± 0.18	2.17 ± 0.36	2.14 ± 0.30	0.064
Ingestion rate (g/min)	0.09 ± 0.01	0.11 ± 0.01	0.11 ± 0.02	0.10 ± 0.01	0.750
Bout number	2.69 ± 0.38	1.93 ± 0.15	2.05 ± 0.42	2.33 ± 0.09	0.333
Inter-bout interval (min)	22.10 ± 7.58	31.21 ± 8.06	28.96 ± 6.81	26.23 ± 5.14	0.890
Total daily food intake (g)	6.29 ± 0.51	5.10 ± 0.34	4.99 ± 0.39	4.94 ± 0.34	0.082

The p -value listed in the right column indicates the statistical difference between C, FOS, GG and AL for each parameter. For each row, the values indicated by different letters to the right are significantly different ($p < 0.05$). The values are presented as the mean \pm SEM. C, $n = 7$; FOS, $n = 7$; GG, $n = 6$ and AL, $n = 7$.

was similar between the groups: 25.32 ± 0.49 g, 24.70 ± 0.56 g, 24.69 ± 0.45 g and 25.47 ± 0.61 g, respectively, for the C, FOS, GG and AL groups ($p > 0.05$).

At baseline, the fat percentage, as measured by the densitometer, was similar between the groups. The fat mass percentage for the C, FOS, GG and AL groups was as follows: $17.98 \pm 0.60\%$, $17.14 \pm 0.58\%$, $17.29 \pm 0.37\%$ and $18.07 \pm 0.32\%$, respectively. Three weeks of FOS and GG intake decreased the fat mass in mice by 17% and 14%, respectively, resulting in a lower fat mass compared to the mice that received the control preload. The AL preload had no effect on fat mass (Fig. 2).

3.4. Influence of dietary fiber on the expression of neuropeptides and their receptors in the hypothalamus after 3 weeks

The mRNA expression levels were similar for the two housekeeping genes that were used as controls (18S and RPL13A), so only the 18S data are shown. As indicated in Table 3, administration of GG, FOS and AL did not induce any changes in mRNA expression of the hypothalamic neuropeptides and receptor analyzed ($p > 0.05$).

4. Discussion

The aim of this study was to compare the impact of 3 types of dietary fiber having different properties on food intake, eating behavior, body weight and the development of adiposity in mice. Our results show that the 3 types of dietary fibers administered in preload once a day induced a similar decrease in total daily food intake during the first week; however this effect progressively disappears after the first week. In addition, the ingestion of the FOS and GG preloads substantially decreased adiposity to a similar degree after 3 weeks.

The three tested dietary fibers significantly reduced the total daily food intake during the first week of treatment. This is in agreement with previous studies that showed acute suppression of food intake by GG in rodents [39–41] and humans [8] and AL in humans [22,42]. Our results confirmed that guar gum induces a decrease in food intake. This result contrasted to a study performed by others and using a lower dose (0.52 g GG/kg BW here vs. 0.1 g GG/kg BW previously) [42]. While the way of fiber administration differed from our previous study compared to this study (gavage vs. free-feeding), GG produced a similar effect, indicating that the decrease in food intake is associated with the nature of the fiber rather than the route of administration. This suggests that passage through the oral cavity is not required for the satiating effect of GG. This is in agreement with a previous study that showed no specific satiating effect of GG even though it has required more effort for swallowing during passage through the oral cavity in humans [42]. The effect of FOS administration in the short term (2 to 7 days) is novel compared to previous studies [15,16,43,

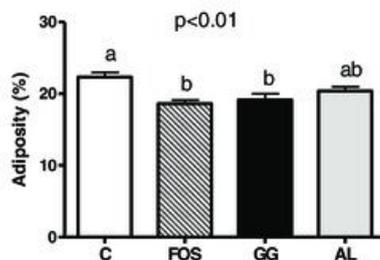


Fig. 2. Effect of fructo-oligosaccharide (FOS), guar gum (GG) or alginate (AL) on adiposity. At baseline, the adiposity of mice receiving the control preload (C) or a preload containing FOS, GG or AL was similar (preload weight: 530 to 562 g). Bars with different letters indicate a significant difference ($p < 0.05$). The values are presented as the mean \pm SEM. C, $n = 7$; FOS, $n = 7$; GG, $n = 6$ and AL, $n = 7$.

Table 3
Effect of fructo-oligosaccharide (FOS), guar gum (GG) or alginate (AL) on the expression of POMC, CART, AgRP, NPY and MC4R mRNA in the hypothalamus.

Gene expression of hypothalamic neuropeptides	C	FOS	GG	AL	p-Value
POMC	1 \pm 0.07	1.20 \pm 0.28	1.49 \pm 0.24	1.45 \pm 0.22	0.42
CART	1 \pm 0.18	1.07 \pm 0.74	0.71 \pm 0.20	0.97 \pm 0.20	0.54
AgRP	1 \pm 0.27	0.94 \pm 0.24	1.41 \pm 0.72	1.13 \pm 0.34	0.37
NPY	1 \pm 0.20	0.89 \pm 0.17	2.05 \pm 0.84	1.19 \pm 0.34	0.71
MC4R	1 \pm 0.23	0.95 \pm 0.23	0.70 \pm 0.26	1.28 \pm 0.36	0.85

The hypothalamus was harvested 90 min after administration of the final preload after the 3-week-treatment with fiber. The mRNA expression of the genes of interest was normalized to the expression of the 18S housekeeping gene and is available in arbitrary unit. The presented values for each gene are the ratio between the expression in FOS, GG or AL and that of the control group. Those values, in arbitrary unit are mean \pm SEM. The p-value listed to the right of each row indicates the statistical difference between C, FOS, GG and AL for each parameter. C, $n = 7$; FOS, $n = 7$; GG, $n = 6$ and AL, $n = 7$.

44]. Analysis of daily food intake during the first week revealed that the decrease in food intake induced by the 3 dietary fibers had a late onset. As access to food was restricted to the dark period during this study, the absence of effect during the first hour of the dark period is most likely due to the relative hunger of the mice after having undergone a fasting period (light period). The effect of fiber on food intake disappeared progressively in the second week of treatment regardless of the fiber type. The disappearance of this effect over the long term was not observed in previous studies of FOS treatment in humans and rats [15,16,43]. The apparent discrepancy between our results and previous studies can be attributed to differences in study models (humans/ rats in other studies vs. mice in our study), protocols (obese model and/ or high fat diet in other studies vs. normal weight model/balanced diet in our study) or the pattern of fiber ingestion (preload in our study vs. mixed with diet in [16]). It is unlikely that the difference was due to the dose, as a low dose was used in the human studies (0.3 g of FOS/kg BW [16,43]) compared to the dose used in our study (1.28 g of FOS/kg BW), while a very high dose was used in the rat studies (10 g of FOS/kg BW [16]). Scarce data are available for long term administration of GG and AL. To our knowledge, only one study has assessed the impact of long term (45 weeks) intake of GG on body weight and fat storage. However, the intrinsic impact of GG was not assessable in this study, as GG was compared directly to the same dose of insoluble fiber (i.e. a low fiber control was not included) [45]. Therefore, our study provides novel data regarding the inhibition of food intake by long term ingestion of dietary fiber. Interestingly, our results show that the decrease in food intake induced by dietary fiber disappears over time. The precise physiologic mechanism leading to this effect is unknown, and our future studies will address this question.

The lack of effect on body weight after the 3-week-treatment observed here could be due probably but not exclusively to the lack of effect on the daily food intake after this period. Despite the lack of significant effect on total daily food intake starting on the second week, we observed a minor decrease in food intake during the first part of the day (1 h to 3 h) after 3 weeks of treatment with all 3 of the dietary fibers. This reduction seemed to be related to a slight variation in meal pattern during this period (the meal pattern in the FOS and AL groups varied within 1 h, and in the GG group between the 2 h and 3 h). The slight decrease in meal size was therefore due to a slight decrease in the duration of each feeding bout and without change in the rate of ingestion. This indicates that increased satiation occurred during this interval. The apparent satiation that we observed after intake of the fermentable FOS, the fibers becoming viscous before intake (GG) and the fibers developing its viscosity after ingestion (AL) suggests that the decrease in food intake is related to satiation, as we previously showed specifically for GG [39,40]. This slight but significant variation in meal pattern during the earliest part of the day may have led to the

overall trend toward a reduction in the daily food intake. Despite this observed tendency, the total daily food intake in the control group was statistically similar to the groups that received fiber. This suggests that none of the 3 dietary fibers triggered a significant level of orexigenic or anorexigenic signaling compared to the control. This is supported by the absence of variation in the expression of genes encoding for the orexigenic AgRP/NPY neuropeptides, for the anorexigenic POMC/CART neuropeptides and for the hypothalamic receptor MC4R after 3 weeks of treatment. The mRNA expression was measured 90 min after preload administration because the main variation in the transcription of genes encoding neuropeptides involved in the control of energy homeostasis is expected to occur at this time point [46].

Our results demonstrate that GG as well as FOS, when administered as a preload, limit fat accumulation. These results are consistent with previous studies, which showed that FOS decreases fat accumulation after several weeks of intake (2 to 12 weeks) in humans [43] and rats [16], although the design of these studies was different from our study (humans/rats vs. mice, high fat vs. normal fat diets, amount of fiber ingested). The mechanism whereby FOS decreases fat accumulation did not seem to be due to mechanical effect, as this fermentable dietary fiber had no impact on the viscosity of the preload. The mechanism was rather thought to be mainly attributed to its fermentability, in other words the effect was seemingly due to the metabolites of fermentation (such as short chain fatty acids (SCFAs)) and to the modulation of gut microbiota [17] such as the phylum Bacteroidetes, which is known to regulate fat storage and the host metabolism (for review see [47]). The ability of GG to counteract fat accumulation is a relatively new finding, as the only available studies have reported decreases in triglyceridemia in response to GG [48,49]. The only available study of the effect of GG on the level of stored fat in adipose tissue used a high dose of GG [41]. Our study therefore highlights that GG, although it has properties different from fructo-oligosaccharide, can also reduce fat accumulation. Even though the rate of fat mass decrease was comparable in the FOS and GG groups, the relatively low dose of GG used in this study makes it a more interesting option for potential applications in humans. Additionally, GG, due to its viscosity, can decrease the rate of gastro-intestinal transit and trigger the associated signaling involved in the control of energy homeostasis [40]. However, the applications for GG are limited by its low palatability, as indicated by the low motivation of mice to eat the preload when it contained a large amount of GG. GG affects fat storage probably through a mechanical mechanism, as it may block the availability of fat and cholesterol for absorption in the gut [50,51]. Additionally, GG may also promote the excretion of fat in the feces [52], which could help reduce fat accumulation. The limitation of this study is the non-measurement of fecal energy loss. GG may also act via SCFAs and gut microbiota [53,54], although it is unlikely that this is the primary mechanism, as partially hydrolyzed GG, which has lower viscosity, is known to produce SCFAs [54]. It was recently reported that the partially-hydrolyzed GG was slowly fermented by gut microbiota and took more time to produce SCFA [55], so probably the entire GG used in this study may require a more prolonged time to produce SCFA, supporting the consideration that fermentation and SCFA could not probably be the main mechanism used by GG to generate the effects observed in this study.

5. Conclusion

Our results show that, regardless of the viscosity or fermentability of dietary fibers, their inhibitory effect on food intake decreased over time, and this was associated with a lack of reduction in body weight. Despite this, FOS and GG counteracted the increase in adiposity, suggesting that this effect was independent of food intake. This loss of food intake inhibitory effect over time and the ability of guar gum to limit fat storage constitute the new findings which will be characterized in future works.

Conflict of interest

Z. Hadri, C. Chaumontet, G. Fromentin, P. Even, N. Darcel, AD Bouras, D. Tomé and R. Rasoamanana have no conflicts of interest to declare.

Acknowledgments

We would thank Lucie Lauvaux for her technical help in performing all of the experiments. RR, CC, ND, DT and GF designed the study; RR, ZH, PE and CC performed the experiments; RR wrote the paper and GF, ND, PE, DT and CC read and approved the paper.

References

- [1] P.D. Cani, E. Lecourt, E.M. Dewulf, F.M. Sohet, B.D. Pachikian, D. Naslain, et al., Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satiety and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal, *Am. J. Clin. Nutr.* 90 (2009) 1236–1243.
- [2] F. Levin, T. Edholm, P.T. Schmidt, P. Gryback, H. Jacobsson, M. Degerblad, et al., Ghrelin stimulates gastric emptying and hunger in normal-weight humans, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91 (2006) 3296–3302.
- [3] B. Burton-Freeman, Dietary fiber and energy regulation, *J. Nutr.* 130 (2000) 2725–2755.
- [4] N.C. Howarth, E. Saltzman, S.B. Roberts, Dietary fiber and weight regulation, *Nutr. Rev.* 59 (2001) 129–139.
- [5] M. Kristensen, M.G. Jensen, Dietary fibres in the regulation of appetite and food intake. Importance of viscosity, *Appetite* (2011).
- [6] E.J. Beck, S.M. Tosh, M.J. Batterham, L.C. Tapsell, X.F. Huang, Oat beta-glucan increases postprandial cholecystokinin levels, decreases insulin response and extends subjective satiety in overweight subjects, *Mol. Nutr. Food Res.* 53 (2009) 1343–1351.
- [7] A. Hamedani, T. Akhavan, R.A. Samra, G.H. Anderson, Reduced energy intake at breakfast is not compensated for at lunch if a high-insoluble-fiber cereal replaces a low-fiber cereal, *Am. J. Clin. Nutr.* 89 (2009) 1343–1349.
- [8] A.J. Wanders, J.J. van den Borne, C. de Graaf, T. Hulshof, M.C. Jonathan, M. Kristensen, et al., Effects of dietary fibre on subjective appetite, energy intake and body weight: a systematic review of randomized controlled trials, *Obes. Rev.* 12 (2011) 724–739.
- [9] M.J. Clark, J.L. Slavin, The effect of fiber on satiety and food intake: a systematic review, *J. Am. Coll. Nutr.* 32 (2013) 200–211.
- [10] E.J. Beck, L.C. Tapsell, M.J. Batterham, S.M. Tosh, X.F. Huang, Oat beta-glucan supplementation does not enhance the effectiveness of an energy-restricted diet in overweight women, *Br. J. Nutr.* 103 (2010) 1212–1222.
- [11] M. Björklund, J. Holm, G. Onning, Serum lipids and postprandial glucose and insulin levels in hyperlipidemic subjects after consumption of an oat beta-glucan-containing ready meal, *Ann. Nutr. Metab.* 52 (2008) 83–90.
- [12] S. Karlander, I. Armyr, S. Efenic, Metabolic effects and clinical value of beet fiber treatment in NIDDM patients, *Diabetes Res. Clin. Pract.* 11 (1991) 65–71.
- [13] A.L. Romero, J.E. Romero, S. Galaviz, M.L. Fernandez, Cookies enriched with psyllium or oat bran lower plasma LDL cholesterol in normal and hypercholesterolemic men from Northern Mexico, *J. Am. Coll. Nutr.* 17 (1998) 601–608.
- [14] V. Vuksan, D.J. Jenkins, E. Vidgen, T.P. Ransom, M.K. Ng, C.T. Culhane, et al., A novel source of wheat fiber and protein: effects on fecal bulk and serum lipids, *Am. J. Clin. Nutr.* 69 (1999) 226–230.
- [15] P.D. Cani, E. Joly, Y. Horsmans, N.M. Delzenne, Oligofructose promotes satiety in healthy human: a pilot study, *Eur. J. Clin. Nutr.* 60 (2006) 567–572.
- [16] P.D. Cani, A.M. Neyrinck, N. Maton, N.M. Delzenne, Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet: involvement of glucagon-like Peptide-1, *Obes. Res.* 13 (2005) 1000–1007.
- [17] M. Roberfroid, G.R. Gibson, L. Hoyle, A.L. McCartney, R. Rastall, I. Rowland, et al., Prebiotic effects: metabolic and health benefits, *Br. J. Nutr.* 104 (Suppl. 2) (2010) S1–63.
- [18] E.M. Kovacs, M.S. Westerterp-Plantenga, W.H. Saris, I. Goossens, P. Geurten, F. Brouns, The effect of addition of modified guar gum to a low-energy semisolid meal on appetite and body weight loss, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 25 (2001) 307–315.
- [19] J.H. Lavin, N.W. Read, The effect on hunger and satiety of slowing the absorption of glucose: relationship with gastric emptying and postprandial blood glucose and insulin responses, *Appetite* 25 (1995) 89–96.
- [20] M. Lyly, K.H. Liukkonen, M. Salmenkallio-Marttila, L. Karhunen, K. Poutanen, L. Lahteenmaki, Fiber in beverages can enhance perceived satiety, *Eur. J. Nutr.* 48 (2009) 251–258.
- [21] W.J. Pasman, W.H. Saris, M.A. Wauters, M.S. Westerterp-Plantenga, Effect of one week of fibre supplementation on hunger and satiety ratings and energy intake, *Appetite* 29 (1997) 77–87.
- [22] M. Georg Jensen, M. Kristensen, A. Belza, J.C. Knudsen, A. Astrup, Acute effect of alginate-based preload on satiety feelings, energy intake, and gastric emptying rate in healthy subjects, *Obesity (Silver Spring, Md.)* (2011).
- [23] M. Georg Jensen, C. Pedersen, M. Kristensen, G. Frost, A. Astrup, Review: efficacy of alginate supplementation in relation to appetite regulation and metabolic risk factors: evidence from animal and human studies, *Obes. Rev.* 14 (2013) 129–144.

- [24] J.R. Paxman, J.C. Richardson, P.W. Dettmar, B.M. Corfe, Alginate reduces the increased uptake of cholesterol and glucose in overweight male subjects: a pilot study, *Nutr. Res.* 28 (2008) 501–505.
- [25] J.R. Paxman, J.C. Richardson, P.W. Dettmar, B.M. Corfe, Daily ingestion of alginate reduces energy intake in free-living subjects, *Appetite* 51 (2008) 713–719.
- [26] M.A. Asnicar, D.P. Smith, D.D. Yang, M.L. Heiman, N. Fox, Y.F. Chen, et al., Absence of cocaine- and amphetamine-regulated transcript results in obesity in mice fed a high caloric diet, *Endocrinology* 142 (2001) 4394–4400.
- [27] G.J. Morton, D.E. Cummings, D.G. Baskin, G.S. Barsh, M.W. Schwartz, Central nervous system control of food intake and body weight, *Nature* 443 (2006) 289–295.
- [28] G.J. Morton, M.W. Schwartz, The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 25 (Suppl. 5) (2001) S56–S62.
- [29] M.W. Schwartz, S.C. Woods, D. Porte Jr., R.J. Seeley, D.G. Baskin, Central nervous system control of food intake, *Nature* 404 (2000) 661–671.
- [30] L. Yaswen, N. Diehl, M.B. Brennan, U. Hochgeschwender, Obesity in the mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin, *Nat. Med.* 5 (1999) 1066–1070.
- [31] A. Kask, L. Rago, F. Mutulis, R. Pahkla, J.E. Wikberg, H.B. Schiöth, Selective antagonist for the melanocortin 4 receptor (HS014) increases food intake in free-feeding rats, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 245 (1998) 90–93.
- [32] D.J. Marsh, G. Holoopeter, D. Huszar, R. Lauffer, K.A. Yagaloff, S.L. Fisher, et al., Response of melanocortin-4 receptor-deficient mice to anorectic and orexigenic peptides, *Nat. Genet.* 21 (1999) 119–122.
- [33] N.M. Vellings, M.M. Mestdagh, Physico-chemical properties of alginate gel breads, *Polym. Gels Netw.* 3 (1995) 311–330.
- [34] N. Darcel, G. Fromentin, H.E. Raybould, S. Gougis, D.W. Gietzen, D. Tome, Fos-positive neurons are increased in the nucleus of the solitary tract and decreased in the ventromedial hypothalamus and amygdala by a high-protein diet in rats, *J. Nutr.* 135 (2005) 1486–1490.
- [35] R. Rasoamanana, P.C. Even, N. Darcel, D. Tome, G. Fromentin, Dietary fibers reduce food intake by satiation without conditioned taste aversion in mice, *Physiol. Behav.* (2012).
- [36] C.L. Adam, P.A. Williams, M.J. Dalby, K. Garden, L.M. Thomson, A.J. Richardson, et al., Different types of soluble fermentable dietary fibre decrease food intake, body weight gain and adiposity in young adult male rats, *Nutr. Metab.* 11 (2014) 36.
- [37] M. Victoriano, D. Hermier, P.C. Even, G. Fromentin, J.F. Huneau, D. Tome, et al., Early perturbation in feeding behaviour and energy homeostasis in olanzapine-treated rats, *Psychopharmacology* 206 (2009) 167–176.
- [38] T.R. Nagy, A.L. Clair, Precision and accuracy of dual-energy X-ray absorptiometry for determining in vivo body composition of mice, *Obes. Res.* 8 (2000) 392–398.
- [39] R. Rasoamanana, P.C. Even, N. Darcel, D. Tome, G. Fromentin, Dietary fibers reduce food intake by satiation without conditioned taste aversion in mice, *Physiol. Behav.* 110–111 (2013) 13–19.
- [40] R. Rasoamanana, C. Chaumontet, N. Nadkarni, D. Tome, G. Fromentin, N. Darcel, Dietary fibers solubilized in water or an oil emulsion induce satiation through CCK-mediated vagal signaling in mice, *J. Nutr.* 142 (2012) 2033–2039.
- [41] I.R. Davies, J.C. Brown, G. Livesey, Energy values and energy balance in rats fed on supplements of guar gum or cellulose, *Br. J. Nutr.* 65 (1991) 415–433.
- [42] A.J. Wanders, M.C. Jonathan, J.J. van den Borne, M. Mars, H.A. Schols, E.J. Feskens, et al., The effects of bulking, viscous and gel-forming dietary fibres on satiation, *Br. J. Nutr.* 109 (2013) 1330–1337.
- [43] J.A. Parnell, R.A. Reimer, Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults, *Am. J. Clin. Nutr.* 89 (2009) 1751–1759.
- [44] J.R. Hess, A.M. Birkett, W. Thomas, J.L. Slavin, Effects of short-chain fructooligosaccharides on satiety responses in healthy men and women, *Appetite* 56 (2011) 128–134.
- [45] F. Isken, S. Klaus, M. Osterhoff, A.F. Pfeiffer, M.O. Weickert, Effects of long-term soluble vs. insoluble dietary fiber intake on high-fat diet-induced obesity in C57BL/6J mice, *J. Nutr. Biochem.* 21 (2010) 278–284.
- [46] R. Valen, A.E. Jordal, K. Murashita, I. Ronnestad, Postprandial effects on appetite-related neuropeptide expression in the brain of Atlantic salmon, *Salmo salar*, *Gen. Comp. Endocrinol.* 171 (2011) 359–366.
- [47] N.M. Delzenne, P.D. Cani, Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition, *Annu. Rev. Nutr.* 31 (2011) 15–31.
- [48] P.D. Overton, N. Furlonger, J.M. Beety, J. Chakraborty, J.A. Tredger, L.M. Morgan, The effects of dietary sugar-beet fibre and guar gum on lipid metabolism in Wistar rats, *Br. J. Nutr.* 72 (1994) 385–395.
- [49] F. Brighenti, Dietary fructans and serum triacylglycerols: a meta-analysis of randomized controlled trials, *J. Nutr.* 137 (2007) 2552S–2556S.
- [50] M. Minekus, M. Jelier, J.Z. Xiao, S. Kondo, K. Iwatsuki, S. Kokubo, et al., Effect of partially hydrolyzed guar gum (PHGG) on the bioaccessibility of fat and cholesterol, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 69 (2005) 932–938.
- [51] J. Santas, J. Espadaler, J. Cune, M. Rafecas, Partially hydrolyzed guar gums reduce dietary fatty acid and sterol absorption in guinea pigs independent of viscosity, *Lipids* 47 (2012) 697–705.
- [52] M.A. Levrat-Verny, S. Behr, V. Mustad, C. Remesy, C. Demigne, Low levels of viscous hydrocolloids lower plasma cholesterol in rats primarily by impairing cholesterol absorption, *J. Nutr.* 130 (2000) 243–248.
- [53] G. Jakobsdottir, J. Xu, G. Molin, S. Ahrne, M. Nyman, High-fat diet reduces the formation of butyrate, but increases succinate, inflammation, liver fat and cholesterol in rats, while dietary fibre counteracts these effects, *PLoS One* 8 (2013) e80476.
- [54] M.L. Stewart, J.L. Slavin, Molecular weight of guar gum affects short-chain fatty acid profile in model intestinal fermentation, *Mol. Nutr. Food Res.* 50 (2006) 971–976.
- [55] J. Noack, D. Timm, A. Hospattankar, J. Slavin, Fermentation profiles of wheat dextrin, inulin and partially hydrolyzed guar gum using an in vitro digestion pretreatment and in vitro batch fermentation system model, *Nutrients* 5 (2013) 1500–1510.