



HAL
open science

**Candidature pour l'obtention de l'habilitation à diriger
des recherches présentée et soutenue par Laurent
BRONDEL le 5 décembre 2011**

Laurent Brondel

► **To cite this version:**

Laurent Brondel. Candidature pour l'obtention de l'habilitation à diriger des recherches présentée et soutenue par Laurent BRONDEL le 5 décembre 2011. Alimentation et Nutrition. Université de Bourgogne, 2011. tel-00849276

HAL Id: tel-00849276

<https://theses.hal.science/tel-00849276>

Submitted on 31 Jul 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Université de Bourgogne

Ecole Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé

**CANDIDATURE POUR L'OBTENTION DE
L'HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES**

Présentée et soutenue par Laurent BRONDEL

le 5 décembre 2011

Membres du jury :

Docteur Isabelle de GLISEZINSKI (Rapporteur), *Université de Toulouse*

Professeur Damien DAVENNE (Rapporteur), *Université de Caen*

Docteur Patrick EVEN (Rapporteur), *AgroParisTech*

Professeur Marc FANTINO, *Université de Bourgogne*

Professeur Michel NARCE, *Université de Bourgogne*

Docteur Luc PENICAUD, *Université de Bourgogne*

Que les avancées dans les chemins de la connaissance scientifique ont été jusqu'alors prolifiques ! A l'occasion de la rédaction de ce manuscrit pour l'obtention de mon Habilitation à Diriger des Recherches, le regard sur mon travail passé me fait mesurer combien le petit caillou que j'ai apporté dans le domaine des Sciences est petit. Ridiculement petit... En outre, je serais présomptueux de croire que ce caillou, je l'ai apporté seul. Nombreux sont ceux qui m'ont aidé, conseillé, encouragé. Qu'ils soient remerciés ici, ainsi que les membres de ce jury. Je remercie aussi mes parents et le Professeur Michel Cabanac pour leur soutien. J'ai plaisir à leur dire l'amour et la reconnaissance que je leur porte.

Je veux espérer que mon travail dans l'avenir soit fructueux et utile pour mes semblables, mon prochain.

A mes enfants, Marine, Adrien et Pierrick.

SOMMAIRE

CURRICULUM VITAE	3
ACTIVITE DE RECHERCHE	5
Avant-propos : cheminement personnel	5
CHAPITRE 1 : Influence de la palatabilité sur la thermogénèse postprandiale	8
I - Introduction	8
II - Présentation du travail effectué	13
III - Discussion	15
CHAPITRE 2 : Variété et prise alimentaire	22
I - Introduction	22
II - Présentation du travail effectué	26
III - Discussion	28
CHAPITRE 3 : Alliesthésie visuelle et auditive	34
I - Introduction	34
II - Présentation du travail effectué	36
III - Discussion	37
CHAPITRE 4 : Privation de sommeil et prise alimentaire	41
I - Introduction	41
II - Présentation du travail effectué	43
III - Discussion	45
CHAPITRE 5 : Influence de l'état métabolique sur la prise alimentaire	53
I - Introduction	53
II - Présentation du travail effectué	55
III - Discussion	57

PERSPECTIVES ET PROJETS DE RECHERCHE	65
I - Perspectives à court terme	65
II - Perspectives à moyen terme	69
III - Perspectives à long terme	71
REFERENCES	73
ENCADREMENT DE TRAVAUX DE RECHERCHES	93
LISTE DES TRAVAUX ET PUBLICATIONS	96
COPIES DES CINQ PUBLICATIONS PRESENTEES	109

CURRICULUM VITAE

Laurent BRONDEL

Né le 28 Mars 1955 à Saint-Etienne, Loire.

Adresses professionnelles :

Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation,
9 E boulevard Jeanne d'Arc, 21000 Dijon, Tel : 03 80 68 16 77.

Service de Gastro-entérologie, CHU de Dijon,
2 boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny, 21034 Dijon, Tel : 06 43 21 31 00.

TITRES UNIVERSITAIRES

Doctorat en Médecine,
Faculté de Médecine, Université de Grenoble, 1984.

Certificat d'Etudes Supérieures de Biologie Humaine : bases physiques de l'utilisation des indicateurs nucléaires et radiobiologiques,
Faculté de Médecine, Université Paul Sabatier (Toulouse III), 1985.

Master ès Sciences,
Université Laval (Québec-Canada), 1986.

Diplôme d'Etudes Approfondies de Biologie-Santé,
Université de Bordeaux II, 1987.

Diplôme interuniversitaire d'Explorations Fonctionnelles Digestives
Université Claude Bernard, Lyon I, 2010.

FONCTIONS UNIVERSITAIRES

Adjoint de Recherche,
Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine (Pr J. LEBLANC).
Université Laval, Québec-Canada. Décembre 1982 à mars 1984.

Assistant des Universités,
Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine (Pr J-P. BESOMBES).
Université Paul Sabatier, Toulouse. Décembre 1984 à septembre 1988.

Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine (Pr M. FANTINO).
Université de Bourgogne. Octobre 1988 à septembre 1992.

Maître de Conférences des Universités,
Laboratoire de Physiologie, UFR de Médecine (Pr M. FANTINO).
Université de Bourgogne. Depuis octobre 1992.

FONCTIONS HOSPITALIERES

Interne des Hôpitaux de la Région Lyonnaise,
Centre Hospitalier d'Annecy. Septembre à novembre 1982 et avril à novembre 1984.

Assistant des Hôpitaux,
CHU de Toulouse-Rangueil. Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires.
Décembre 1984 à septembre 1988.
CHU de Dijon. Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires. Octobre 1988 à
septembre 1992.

Praticien Hospitalier,
CHU de Dijon, Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires. Octobre 1992 à
octobre 2009.
CHU de Dijon, Laboratoire d'Explorations Digestives et Nutritionnelles depuis novembre
2009.

FONCTIONS ADMINISTRATIVES

Responsable du laboratoire des gaz du sang,
CHU de Dijon. Octobre 1992 à septembre 2006.

Responsable de l'Unité Fonctionnelle « Explorations Fonctionnelles Respiratoires »,
CHU de Dijon. Septembre 1994 à septembre 2002 et avril 2008 à février 2009.

Membre élu de la Commission Médicale d'Etablissement du CHU de Dijon.
Avril 1995 à avril 2002.

Président de l'Association pour le Développement de la Réhabilitation Respiratoire en Bourgogne,
Septembre 2001 à décembre 2006.

Membre du Conseil de l'UFR de Médecine de l'Université de Bourgogne,
Septembre 2004 à janvier 2009.

APPARTENANCE A UNE FORMATION LABELLISEE

Au Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation,
FRE du CNRS 2049 (B. SCHAAL). Septembre 2001 à décembre 2002,
UMR CNRS 5170 – Inra – Université (B. SCHAAL). Janvier 2003 à décembre 2009.
UMR CNRS 6265 – Inra 1324 – Université (L. PENICAUD). Depuis janvier 2010.

SOCIETES SCIENTIFIQUES

Membre de l'Association Française d'Etudes et de Recherches sur l'Obésité (AFERO).
Membre de l'Association des Physiologistes de Langue Française.
Membre de Groupe Français de Neuro-Gastroentérologie (GFNG)
Membre du conseil scientifique du Pôle de Compétitivité Goût-Nutrition-Santé Vitagora®.

ACTIVITE DE RECHERCHE

Avant-propos : cheminement personnel

Tôt, j'ai voulu « faire médecine ». Ou plus précisément, j'ai voulu devenir médecin... si possible spécialiste. La spécialité qui me fascinait alors était la neurochirurgie grâce au stage d'interne que j'avais effectué dans le service du Professeur Jacques de Rougemont pour lequel je garde une profonde admiration. N'ayant pas réussi l'internat de CHU, je n'ai malheureusement pas pu embrasser cette spécialité, raison pour laquelle je me suis tourné vers l'otorhinolaryngologie.

Au cours de ma formation, il m'a fallu faire mon service militaire. Je l'ai fait dans le cadre de la coopération au Québec, dans le laboratoire de Physiologie dirigé par le Professeur Jacques Leblanc. C'est en fait mon oncle, le Professeur Michel Cabanac, qui par son entremise, m'a permis d'intégrer celui-ci. J'ai passé au Québec seize mois fantastiques... Ce séjour m'a permis de découvrir la recherche à travers l'étude du métabolisme énergétique et de la prise alimentaire. Ces mois passés là-bas ont déterminé mon orientation en recherche.

A mon retour en France, j'ai donc décidé de devenir physiologiste. C'est encore grâce au Professeur Michel Cabanac que j'ai pu intégrer le laboratoire de Physiologie dirigé par le Professeur Paul Bessou à Toulouse. J'y ai appris l'Exploration Fonctionnelle Respiratoire, l'enseignement universitaire. J'ai étudié la composition du surfactant pulmonaire.

L'empreinte du Québec était forte, l'étude du métabolisme énergétique en relation avec la prise alimentaire toujours prégnante. De ce fait, j'ai décidé de rejoindre le laboratoire de Physiologie de Dijon dirigé par le Professeur Marc Fantino puisqu'il travaillait sur ces thèmes. Au début tout s'est très bien passé et plusieurs études ont été menées à bien. Progressivement, je le déplore, nos relations sont devenues difficiles. Mon travail de recherche a décliné, raison pour laquelle je n'ai pas publié de nombreuses observations et me suis investi dans mes activités hospitalières ainsi que dans la création du réseau de réhabilitation respiratoire de Bourgogne. Grâce à plusieurs collègues et amis, Madame France Mourey, les Professeurs Pierre Pfitzenmeyer et Damien Davenne, j'ai heureusement pu continuer de façon erratique et inconstante mon activité de recherche. Plusieurs études centrées essentiellement sur l'exercice physique ont été conduites.

En 2001, je suis de nouveau entré de plein pied dans « la recherche » en intégrant le Centre Européen des Sciences du Goût devenu depuis le Centre des Sciences du Goût et de l'alimentation. Le Professeur André Holley m'a confié la mise en route des chambres de calorimétrie conçues par le Professeur Stylianos Nicolaïdis. Les chambres, quoique perfectibles, fonctionnent actuellement. Deux études ont été réalisées, notamment une étude avec Monsieur François Crampes sur la lipolyse induite par l'exercice chez des personnes en surpoids. Dans le même temps avec Michael Romer, étudiant autrichien, j'ai étudié le comportement alimentaire dans ses composantes hédoniques et motivationnelles chez des sujets sains. Je travaille maintenant avec Monsieur Luc Pénicaud à mieux comprendre le comportement alimentaire des personnes atteintes de diabète, d'insuffisance rénale ou de maladie de Crohn. Prochainement je souhaite étudier le comportement alimentaire des personnes avec déficience hépatique ou atteintes de cancer dans l'espoir d'améliorer leur état nutritionnel trop souvent altéré.

Volontairement, au cours de ce bref descriptif, j'ai cité plusieurs personnes. Elles m'ont toutes aidé dans l'orientation de ma carrière de Physiologiste ou dans la réalisation de mon travail de recherche. D'autres ont su me témoigner leur confiance, au combien utile aux moments difficiles. Je peux citer les Professeurs Jeannine Louis-Sylvestre, Gérard Mack, Marian Apfelbaum, Hervé Guénard, Daniel Rigaud, Patrick Hillon, Monsieur Benoist Schaal et mon ami le Docteur Vincent Boggio.

Certains pourront trouver mon parcours chaotique et peu productif. Ils ont raison. Mes déplacements géographiques et le hasard ne m'ont pas permis de devenir « spécialiste » d'un domaine de recherche donné. J'en suis heureux aujourd'hui. J'ai en effet étudié le métabolisme énergétique, le plaisir, le surfactant pulmonaire, l'adaptation cardiorespiratoire ou motrice au cours de l'exercice chez des personnes âgées ou chez des sportifs, l'influence de l'état métabolique sur les préférences alimentaires, et approché, chez des malades, la réhabilitation ou l'hémodialyse, la microdialyse intracérébrale et adipeuse, le virus respiratoire syncytial. Mais ma ligne directrice est toujours restée centrée sur l'étude du métabolisme énergétique (comportement alimentaire et dépenses énergétiques. J'ai pu conduire des études chez l'animal et surtout chez l'Homme sain ou l'Homme malade. C'est une chance qui m'a été donnée de pouvoir aborder des champs très divers et, avec l'enseignement que j'ai pu dispenser, de concevoir la Physiologie de façon intégrée.

Dans la suite de ce manuscrit, j'ai choisi cinq études dans lesquelles je me suis particulièrement investi : influence de la palatabilité sur la thermogénèse alimentaire, variété alimentaire, alliesthésie visuelle et auditive, privation de sommeil et influence de l'état métabolique. Pour chacune de ces études, je décrirai le contexte dans lequel ces études ont été pensées, l'étude proprement dite et, dans le cadre de la discussion, ce que l'on peut en retirer aujourd'hui.

CHAPITRE 1 :

Influence de la palatabilité sur la thermogénèse postprandiale

Leblanc J & L Brondel. Role of palatability on meal-induced thermogenesis in human subjects.

Am. J. Physiol., 1985, 248: E333-E336.

I - Introduction

En 1902 Neuman (1) puis en 1922 Gulick (2) ont observé que leur propre poids restait stable malgré une augmentation de leurs apports énergétiques. Ces observations princeps montrent que la dépense énergétique peut augmenter lorsque les apports énergétiques augmentent dans le but de maintenir le poids corporel à une valeur stable (Il ne sera pas détaillé ici les mécanismes à l'origine de l'homéostasie énergétique). Ces observations ont été confirmées chez des prisonniers volontaires sains puisque, à la suite d'une période de suralimentation, certains sujets avaient une prise de poids correspondant au surplus d'énergie ingérée mais d'autres avaient un gain de poids inférieur à celui prévu (3, 4). En chambre calorimétrique il a également été noté que la suralimentation était capable d'augmenter la dépense énergétique (5). A cela on peut ajouter, d'une part, qu'une enquête réalisée en Grande-Bretagne en 1967 a révélé que la classe sociale élevée avait une alimentation plus abondante que celle des pauvres alors que l'incidence de l'obésité y était plus faible (6) et, d'autre part, qu'une étude a mis en évidence que les personnes « gros mangeurs » avaient une composante de la dépense énergétique (la thermogénèse postprandiale, j'y reviendrai) supérieure à celle de « petits mangeurs » (7).

Chez l'animal, de très nombreuses études ont conduit aux mêmes observations. Nous citerons simplement deux exemples : de jeunes cochons ayant libre accès à une alimentation pauvre en protides ont eu une croissance pondérale comparable à celle de cochons contrôles dont l'alimentation équilibrée était quantitativement limitée, alors qu'ils avaient ingéré... cinq fois plus d'énergie (8) [Chez des cochons plus âgés, l'excès d'énergie ingérée était retrouvée sous forme de graisse] ; chez de jeunes rats l'absence de prise de poids a également été notée lors d'expériences de suralimentation (9, 10) [Chez des rats plus âgés, une prise de poids était observée après suralimentation même si celle-ci était inférieure à la prise de poids attendue (11, 12)].

Il existe donc, tant chez l'Homme que chez l'animal, un mécanisme d'adaptation permettant de brûler l'énergie ingérée en excès pour éviter que celle-ci soit stockée sous

forme de graisse (13, 14). Se posent alors deux questions : quelle(s) composante(s) de la dépense énergétique augmente(nt) ? Quels sont les mécanismes et les tissus impliqués ?

Trois composantes sont constitutives de la dépense énergétique. La première est le métabolisme de base (ou métabolisme de repos ou *resting energy expenditure*) qui correspond à environ 70% de la dépense totale. Il correspond aux coûts liés au fonctionnement normal des organes, des tissus et des cellules (par exemple, la respiration, le renouvellement cellulaire, le fonctionnement de la pompe à sodium...). Cette composante peut effectivement jouer un rôle dans l'adaptation de la dépense énergétique à la suralimentation puisqu'elle diminue en cas de jeûne (15, 16) et augmente en cas d'apport excessif (5, 17). Sans rentrer dans les détails, il semble toutefois que l'adaptation du métabolisme de base à la suralimentation soit un phénomène observable uniquement sur le long terme du fait essentiellement d'une variation de la masse maigre ou masse métaboliquement active (18, 19). La deuxième composante est liée à l'activité physique. Chez l'Homme, celle-ci est très variable, réglée par les conditions de l'environnement (elle représente 15 à 20% de la dépense énergétique totale mais peut prendre une part plus importante en cas d'activité physique intense). Cette deuxième composante semble jouer un rôle mineur dans l'ajustement de l'homéostasie énergétique (11, 12, 19) [Quoique ce fait ait été récemment démenti du fait de la *non exercise activity thermogenesis* qui correspond aux petits mouvements, aux trépidations, aux agitations involontaires sans finalité motrice (20, 21)]. La troisième composante est la thermogénèse postprandiale (anciennement appelée action dynamique spécifique des aliments ou *thermic effect of food* ou, chez l'animal, *diet-induced thermogenesis*). Elle est liée aux coûts de digestion, d'absorption et de stockage des nutriments. Elle correspond à 7 à 15% de l'énergie des aliments ingérés et, par conséquent, augmente à très court terme en cas d'apport énergétique élevé. En outre, elle est aisément ajustable à la suralimentation (4). C'est la composante étudiée dans la présente étude.

Chez l'Homme, les mécanismes et les tissus impliqués sont loin d'être connus. Dans la thermogénèse postprandiale, il est admis qu'il existe une dépense obligatoire faisant intervenir le tube digestif (activité motrice et sécrétion de différents sucs), le foie, le pancréas... et une dépense facultative dont les tissus effecteurs sont discutés (22, 23). Il pourrait s'agir du muscle (24, 25) et plus vraisemblablement du tissu adipeux brun (*brown adipose tissue*) dont l'activité, longtemps contestée chez l'Homme adulte, est maintenant reconnue (26, 27). Par ailleurs, il est admis que les sécrétions hormonales, notamment celles des catécholamines (28, 29) et de l'insuline (30, 31) stimulent la thermogénèse postprandiale (composante facultative). Enfin, il a récemment été observé que certains polymorphismes de la protéine

découplante 1 [*uncoupling protein 1* (UCP1)] caractéristique des adipocytes bruns, réduisaient le métabolisme de repos et l'activité thermogénique du système nerveux sympathique chez l'Homme (32). Les figures 1 et 2 représentent l'activation du tissu adipeux brun et la répartition topographique de ce tissu chez l'Homme.

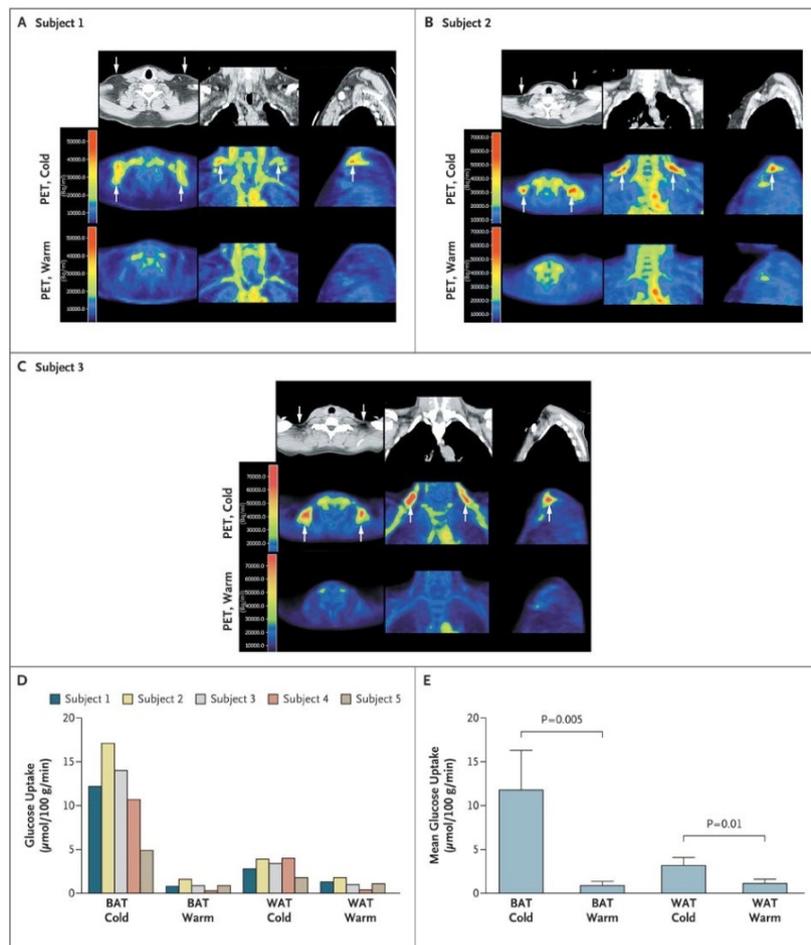


Figure 1. Tomodensitométrie (TDM) et tomographie par émission de positons (PET) du cou et de la région thoracique haute dans des conditions froides et chaudes chez l'Homme. Les encarts A, B et C montrent les images de trois sujets. Les images supérieures de chaque encart montrent les images obtenues par TDM, celles du milieu par TEP [avec comme traceur le 18F-fluorodéoxyglucose (18F-FDG) comme analogue du glucose] dans des conditions froides et celles du bas par TEP dans des conditions chaudes. L'image sur le côté gauche représente une tranche transaxiale, l'image du milieu une tranche coronale et l'image de droite une coupe sagittale de la région du tissu adipeux brun (BAT) activé. Les indices de couleur à gauche de chaque image TEP montrent le niveau d'absorption du 18F-FDG (le rouge indiquant le niveau le plus élevé d'absorption). L'encart D montre l'absorption du glucose calculée à partir des images obtenues par TEP chez cinq sujets [L'absorption du glucose dans le tissu adipeux brun de la région sus-claviculaire est comparée au taux d'absorption du glucose dans le tissu adipeux blanc (WAT)]. L'encart E montre l'absorption du glucose de cinq sujets dans les tissus adipeux brun et blanc et dans les différentes conditions de température. Référence (33).

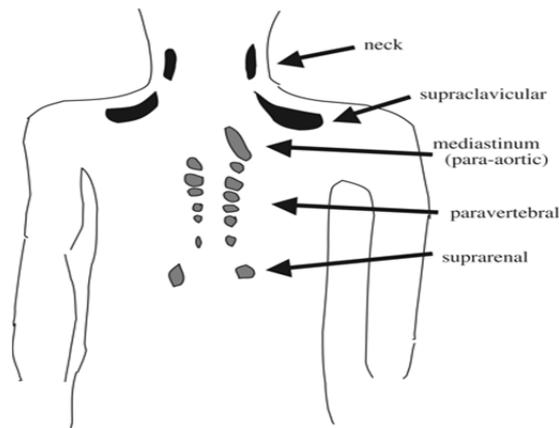


Figure 2. Sites d'absorption du ^{18}F -fluorodéoxyglucose observés par tomographie par émission de positons correspondant au tissu adipeux brun chez l'Homme adulte. Les zones noires sont celles qui sont le plus souvent décrites ; les zones grises ne sont pas toujours observées même chez les sujets dont les zones noires sont actives. Référence (24).

Chez l'animal, il est admis que le principal effecteur de la thermogénèse facultative est le tissu adipeux brun (34, 35). Celui-ci est très développé chez les rongeurs et les espèces hibernantes (36). Il participe à la thermogénèse de réchauffement (*non shivering thermogenesis*) mais peut brûler aussi les calories ingérées en excès notamment chez les jeunes animaux (36). L'activation de ce tissu fait intervenir les catécholamines et l'insuline (36-38).

En résumé, on savait dans les années 1985 que la dépense énergétique pouvait augmenter chez l'Homme après suralimentation et que la thermogénèse postprandiale (sa composante facultative) pouvait être impliquée, compte tenu de la sécrétion des catécholamines et de l'insuline. La question était alors de savoir comment s'activait ce système. C'est Leblanc et Cabanac qui ont mis en évidence le rôle des stimulations sensorielles alimentaires (39). En effet, pour que des aliments soient ingérés en excès, il faut que ceux-ci soient bons, appétissants, palatables... Consommés en grande quantité, il se pourrait qu'une partie de l'énergie ingérée « en excès » soit alors brûlée d'où l'augmentation de la dépense énergétique. Il s'agirait donc d'une « soupape » évitant la prise de poids. Pour démontrer cette hypothèse huit hommes ont été nourris (sandwich, puis tarte au sucre et boisson gazeuse pour un total de 750 kcal)¹ soit normalement, soit par injection des mêmes aliments directement dans l'estomac (les stimulations sensorielles alimentaires étaient alors « shuntées »). Les auteurs ont observé que la thermogénèse postprandiale (90 minutes) était plus élevée après l'alimentation normale avec stimulations sensorielles alimentaires

¹ Bien que ne faisant pas partie du système international, les unités de ce rapport sont des kilocalories (kcal) et non des kilojoules (kJ), car cette dernière unité est moins « parlante » pour les Français.

(Figure 3). De plus, le quotient respiratoire ainsi que les taux de catécholamines (Figure 4) et d'insuline étaient plus élevés immédiatement après le repas lorsque les stimulations sensorielles alimentaires étaient bien présentes. Dans cette étude, les aliments apportés par voie intragastrique bien qu'iso-caloriques étaient de composition légèrement différente (alimentation semi-liquide, composition macronutritionnelle légèrement distincte, absence de fibres) et les coûts liés à la mastication et à la déglutition supprimés. Ces éléments auraient pu expliquer, au moins en partie, la différence de la thermogénèse postprandiale.

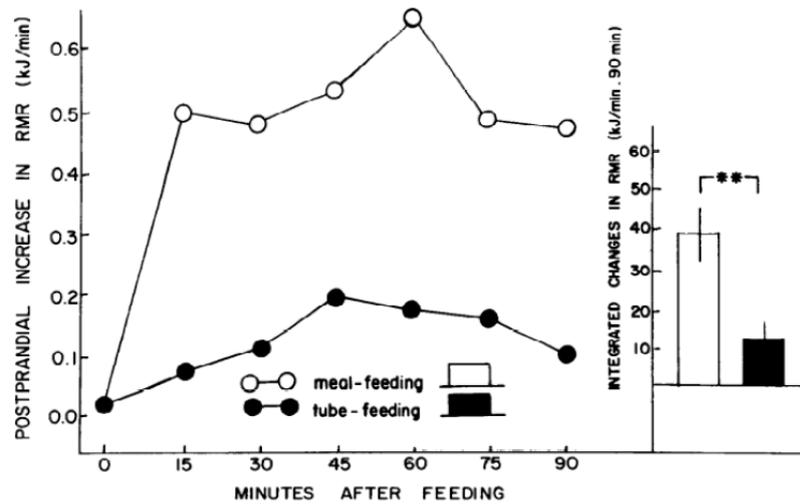


Figure 3 : Augmentations de la dépense énergétique de repos (*resting metabolic rate*, RMR) pendant les 90 minutes après l'ingestion d'un repas (750 kcal) et après l'injection de ce repas directement dans l'estomac. Les histogrammes représentent les aires intégrées sous les courbes. ** indique, $P < 0.05$. Référence (39).

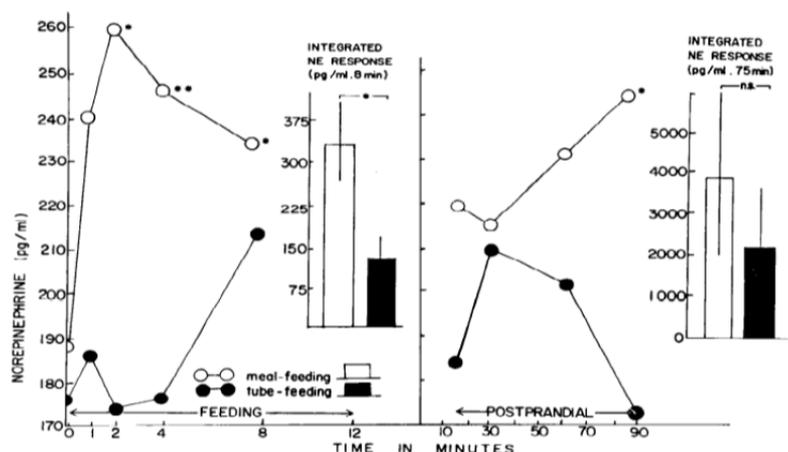


Figure 4 : Variations de la noradrénaline plasmatique (*norepinephrine*, NE) pendant les 90 minutes suivant l'ingestion d'un repas (750 kcal) ou l'injection de ce repas directement dans l'estomac. * et ** indiquent, $P < 0.05$ et $P < 0.05$. Référence (39).

Le Professeur Jacques Leblanc m'a alors demandé de compléter et de confirmer les résultats de l'étude précédente. La problématique était alors de faire manger deux repas strictement identiques aux plans énergétique et constitutif mais de qualités hédoniques différentes. J'ai eu l'idée de prendre un bon repas, de le mélanger, de le mixer et de le servir sous forme de galette lyophilisée aux qualités hédoniques nettement moins bonnes. L'étude a été conduite chez huit femmes de poids normal.

II – Travail effectué

Les femmes, âgées de 20 à 35 ans, ont participé à trois situations expérimentales randomisées (40). Dans la première, elles mangeaient le « bon repas » composé de spaghettis sauce bolognaise, d'un carré de fromage et d'un éclair au chocolat. Dans la deuxième, elles mangeaient ce même repas servi sous forme de galette. Dans la troisième (situation contrôle) elles restaient à jeun. Le repas était pris vers 11 heures du matin. Préalablement un cathéter intraveineux était inséré dans une veine cubitale pour permettre les prélèvements itératifs de sang afin de doser les catécholamines, le glucose et l'insuline plasmatique. La consommation d'oxygène et la production de gaz carbonique étaient mesurées en continu avant et après l'ingestion (90 minutes) pour calculer la dépense énergétique et le quotient respiratoire (témoin de l'oxydation glucido-lipidique).

Les résultats montrent que la thermogénèse postprandiale lors des 90 minutes suivant l'ingestion était plus élevée après le repas normal comparativement à celle qui était induite par la galette (Figure 5). Il en est de même pour le quotient respiratoire, les concentrations plasmatiques des catécholamines (Figure 6) et de l'insuline (Figure 7). La glycémie était similaire dans les deux situations.

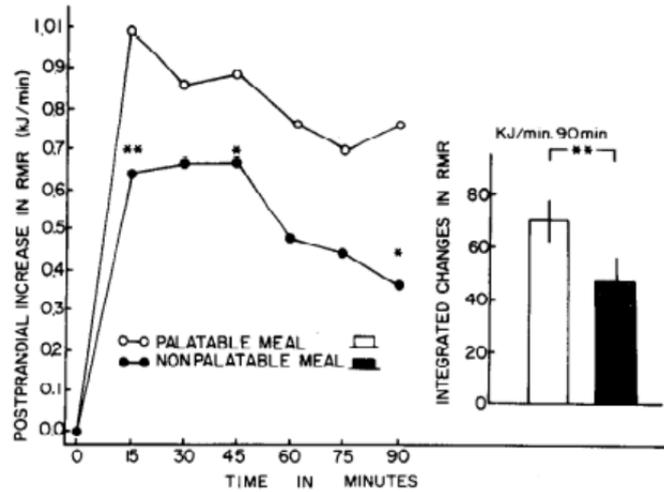


Figure 5 : Augmentation du métabolisme de repos (RMR) par rapport aux valeurs de base pendant 90 minutes après un repas palatable (710 kcal) ou un repas non palatable de composition identique. * et ** indiquent $P<0.05$ et $P<0.01$.

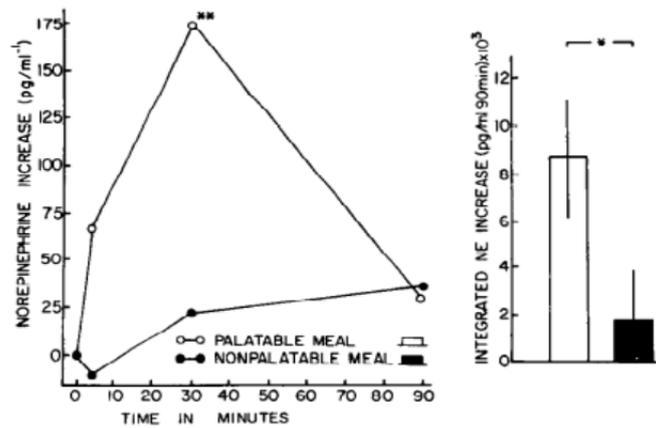


Figure 6 : Variation de la noradrénaline (*norepinephrine*) après le repas palatable et le repas non palatable. * et ** indiquent $P<0.05$ et $P<0.01$.

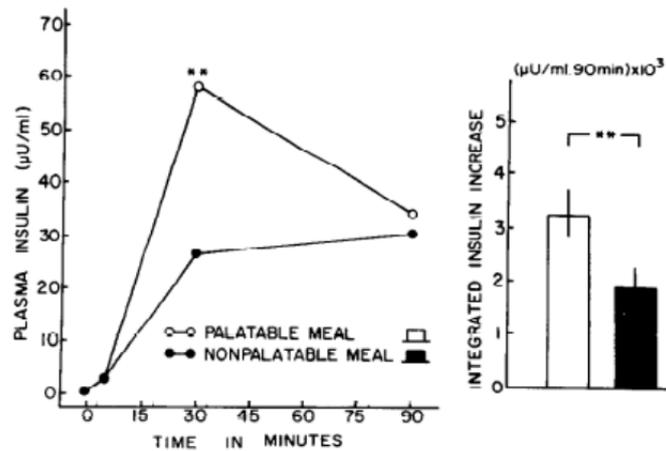


Figure 7 : Variation de l'insuline plasmatique après le repas palatable et le repas non palatable.

III – Discussion

Les stimulations sensorielles augmentent donc la thermogénèse alimentaire dans nos conditions expérimentales. Cette augmentation correspond à ce que nous avons appelé la thermogénèse induite par la palatabilité (*cephalic postprandial thermogenesis*).

Plusieurs études ont confirmé l'existence de la thermogénèse induite par la palatabilité chez l'Homme. Leblanc et Cabanac (41) ont observé que la présentation avec mise en bouche sans ingestion des aliments (*sham feeding*) augmentait la thermogénèse postprandiale. En effet, lors d'une première situation (alimentation normale), les sujets mangeaient une portion de tarte au sucre contenant 400 kcal. Une augmentation rapide de la consommation d'oxygène, et par conséquent de la dépense énergétique, était notée avec une valeur maximale atteinte environ 15 minutes après le début du repas. Dans une seconde situation (repas fictif), les sujets recevaient la même nourriture qu'ils devaient mâcher puis cracher. Pendant les 30 premières minutes suivant le repas fictif une augmentation de la consommation d'oxygène était notée (Cette augmentation était même plus importante qu'après l'alimentation normale alors que par la suite, l'effet thermogénique du repas fictif était moins importante qu'après le repas normal). Une élévation de la noradrénaline plasmatique était aussi observée pendant la phase précoce dans ces deux situations (repas normal, repas fictif). Dans le même sens, j'ai noté, chez neuf hommes de poids normal, l'existence de la thermogénèse induite par la palatabilité (42). Quatre situations expérimentales étaient proposées : 1) les sujets ingéraient un repas (620 kcal) composé de quatre plats (repas) ; 2) voyaient, sentaient et goûtaient les mêmes plats (stimulations sensorielles alimentaires), 3) voyaient, sentaient et goûtaient des substances non alimentaires (stimulations sensorielles non alimentaires), 4) recevaient le repas précédent directement dans l'estomac (gavage). Les variations de la dépense énergétique (110 minutes) par rapport aux valeurs de base (20 minutes) étaient les suivantes : repas = +12,0% ; stimulations sensorielles alimentaires = +3,2% ; stimulations sensorielles nonalimentaires = -2,6% ; alimentation par gavage = +5,7%. D'autres études ont retrouvé l'influence de la palatabilité sur la thermogénèse postprandiale chez l'Homme. On peut citer les études de Blondheim et Hirt (43), Teff et Engelman (44), Calles-Escandon et coll. (45), Soucy et Leblanc (46, 47), Hashkes et coll. (48) Raben et coll. (49), de Jonge et coll. (50), Leblanc et coll. (51), Swithers et coll. (52) et celles que j'ai effectuées pour comprendre les mécanismes impliqués dans le développement de cette composante (Cf. infra). Il a également été observé que l'adjonction de poivre rouge à un repas augmentait la thermogénèse postprandiale chez des sujets japonais (53) [Je ne sais pas si cet effet est lié à l'augmentation de la palatabilité ou à un effet stimulant adrénergique propre lié à la présence de capsaïne

(54)]. J'ai aussi observé que l'ingestion de fromage blanc sucré par de l'aspartame augmentait la thermogénèse postprandiale mais de façon moindre que la même ingestion de fromage blanc sucré par du saccharose (Thèse de Médecine de Madame Brigitte Cressard, résumé dans *Cah. Nutr. Diet.*, 1992, travail non publié). Parmi ces observations deux sont d'un particulier intérêt : dans l'une, la thermogénèse induite par la palatabilité était absente chez les sujets obèses alors qu'elle était bien retrouvée chez des sujets normaux pondéraux (48) ; l'autre a mis en évidence que la thermogénèse induite par la palatabilité était négativement corrélée à l'indice de masse corporelle (42). Ceci laisse penser que la thermogénèse induite par la palatabilité pourrait être une « soupape de sécurité » évitant la prise de poids, soupape déficiente chez les personnes en surpoids ou les personnes obèses. A côté de ces études, certains auteurs n'ont pas retrouvé l'existence de la thermogénèse induite par la palatabilité chez l'Homme. C'est le cas de Prat-Larquemin et coll. (55), Weststrate et coll. (56), Sawaya et coll. (55), Tittelbach et Mattes (57), Hill et coll. (58) et moi-même lorsque des sujets féminins avaient ingéré un petit déjeuner tôt le matin (DEA de Madame Geneviève Vaillant, résumé dans *Cah. Nutr. Diet.*, 1991, travail non publié). Il est toutefois intéressant de souligner que dans l'étude de Prat-Larquemin et coll. (55), s'il n'y avait pas d'augmentation de la thermogénèse induite par la palatabilité, la palatabilité augmentait le quotient respiratoire (*i.e.* l'oxydation des glucides). La discordance entre toutes ces études semble être liée à la difficulté de mesurer cette composante qui est faible et qui doit être mesurée chez des sujets vigiles au calme complet. D'autre part, certains systèmes de mesure ne sont pas adaptés (notamment le canopy, car il est dérangent, bruyant et moins précis). Enfin, la thermogénèse induite par la palatabilité est inconstante : elle n'est pas retrouvée le matin au réveil, elle est diminuée chez les sujets en surpoids et absente chez les personnes obèses, elle est plus importante chez les hommes que chez les femmes et est plus élevée chez les sujets restreints. Vraisemblablement aussi, elle dépend du type de repas (composition, habitudes de consommation...).

Chez l'animal, la thermogénèse induite par la palatabilité a été observée à de nombreuses reprises à la suite de l'observation princeps de Rothwell et Stock (59). Elle a été notée chez le rat [*e.g.* (60-63)] et chez le chien (64-67). Chez ce dernier nous avons observé avec Pierre Diamond (64) qu'il y avait bien deux composantes dans la thermogénèse postprandiale : la thermogénèse obligatoire et la composante céphalique induite par les stimulations sensorielles. Pour mettre en évidence cette dernière, la consommation d'oxygène a été mesurée en continu 1 heure avant et 2 heures après un repas standard de 1380 kcal chez

six chiens. Dans la première situation, les chiens ingéraient normalement le repas (Figure 10). Dans la seconde, le même repas était ingéré mais l'alimentation était recueillie dans une poche œsophagienne (*sham feeding* - l'œsophage ayant préalablement été extériorisé à la peau, le recueil se faisant à partir de l'œsophage proximal). Dans la troisième situation, les chiens étaient alimentés par tube gastrique (gavage - l'alimentation étant injectée dans l'œsophage distal). Dans la première situation (alimentation normale), une augmentation biphasique de la consommation d'oxygène était observée (Figure 11) avec une phase entre 0 et 40 minutes et une autre entre 40 et 125 minutes. Dans la deuxième situation (*sham feeding*), l'augmentation était comparable à celle des 40 premières minutes après le repas normal mais presque abolie ensuite. Dans la troisième situation (gavage), l'augmentation était très faible lors des 40 premières minutes mais comparable à celle du repas normal ensuite. La première phase correspondait donc à la thermogénèse induite par la palatabilité. L'existence de la thermogénèse induite par la palatabilité chez le chien a ensuite été retrouvée par Diamond et Leblanc dans plusieurs études effectuées pour comprendre les mécanismes hormonaux qui la mettent en jeu (Cf. infra).

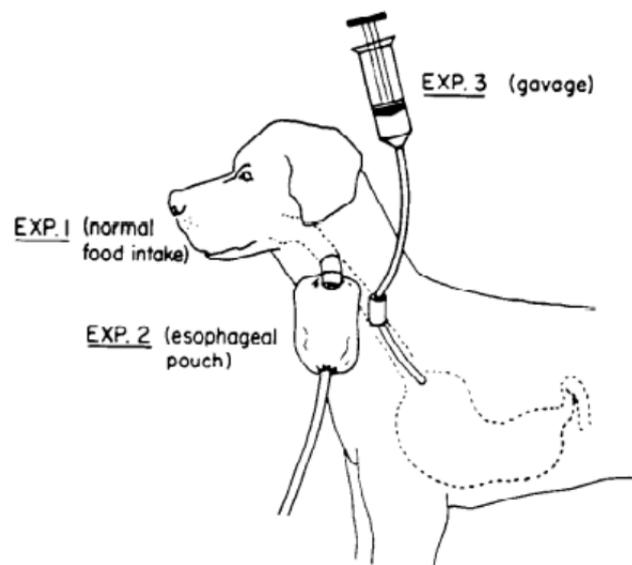


Figure 10 : Montage expérimental. Dans la première situation, les chiens ingéraient normalement leur repas. Dans la deuxième, les chiens ingéraient normalement leur repas mais celui-ci était recueilli dans une poche œsophagienne (*sham feeding*). Dans la troisième situation, les chiens étaient nourris par gavage. Référence (64).

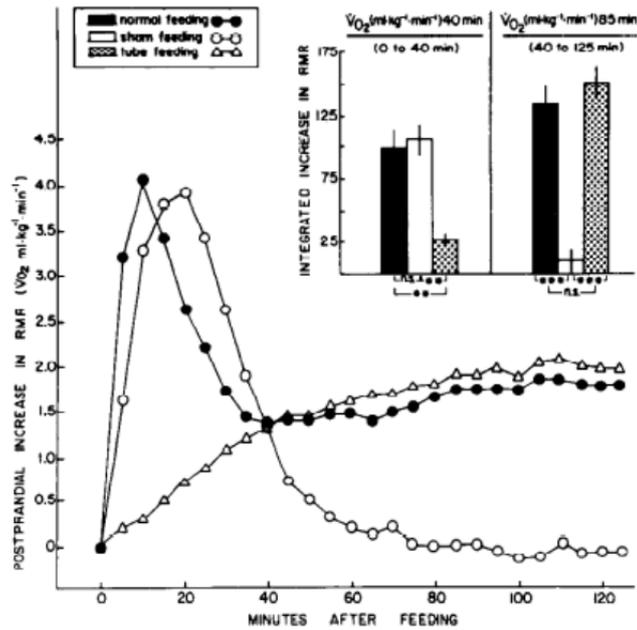


Figure 11 : Augmentation du métabolisme de repos (RMR) lors des 125 minutes suivant le repas, le *sham feeding* et le gavage. Les histogrammes représentent les aires intégrées sous les courbes de 0 à 40 minutes puis de 40 à 125 minutes. VO_2 correspond à la consommation d'oxygène. ** et *** indiquent $P < 0.01$ et $P < 0.001$. Référence (64).

D'après les travaux cités ci-dessus, la thermogénèse induite par la palatabilité est à mon sens difficile à contester. Quels peuvent être alors les tissus et les mécanismes qui la sous-tendent ? Le tissu adipeux brun est vraisemblablement le siège de la thermogénèse induite par la palatabilité (comme dans la *non shivering thermogenesis* impliquée dans la thermorégulation). Sa présence est retrouvée chez l'Homme (36, 68, 69). Bien sûr on ne peut exclure d'autres tissus thermogéniques. La sécrétion de noradrénaline joue très vraisemblablement un rôle. En effet, il est admis que celle-ci augmente la thermogénèse postprandiale [revues (70-72)], notamment sa composante induite par la palatabilité comme cela a été observé chez l'Homme (39-41, 51), le rat (60, 62) et le chien (65). Cette sécrétion serait liée à la prise alimentaire en tant que telle (facteurs sensoriels et cognitifs). Avec le Professeur Marc Fantino, j'ai observé que le nadolol (un bêtabloquant non sélectif ne passant pas la barrière hémato-encéphalique) supprimait la thermogénèse induite par la palatabilité chez des hommes sains (résumé dans *Int. J. Obesity, 1991*, travail non publié). Diamond et Leblanc ont également noté chez le chien que cette composante était fortement réduite par le propranolol (un bêtabloquant non sélectif) mais pas par la phentolamine (un alphabloquant) (66). La sécrétion d'insuline est, elle aussi, vraisemblablement impliquée (73) d'autant que l'on connaît l'existence de sa sécrétion céphalique réflexe induite par la prise alimentaire (74-77). L'augmentation de l'insuline a été souvent observée concomitamment au développement de la thermogénèse induite par la palatabilité chez l'Homme (40, 44, 51, 78) et le chien (65).

En outre, chez les personnes atteintes de diabète insulino-dépendant, je n'ai pas observé la thermogénèse induite par la palatabilité (79). En revanche, celle-ci était retrouvée lorsque ces personnes, toutes porteuses d'une pompe à insuline, s'injectaient une dose d'insuline mimant la sécrétion céphalique réflexe physiologique (résumé dans *Cah. Nutr. Diet.*, 1994, travail non publié). Diamond et Leblanc ont aussi observé que la dénervation parasympathique du pancréas (siège de la sécrétion d'insuline) et l'atropine (un anticholinergique) diminuaient fortement la thermogénèse induite par la palatabilité (67). A côté des catécholamines et de l'insuline, de nombreux autres facteurs neuro-humoraux peuvent être impliqués (77, 80, 81). Notons simplement qu'avec le Professeur Marc Fantino, j'ai observé une diminution de la thermogénèse induite par la palatabilité chez l'Homme après prise de naltrexone (un anti-opiacé, travail non publié).

A la lumière de ce qui vient d'être exposé et dans la mesure où le tissu adipeux brun est effectivement impliqué chez l'Homme dans le développement de la thermogénèse induite par la palatabilité, on peut retenir l'hypothèse mécanistique émise par Denis Richard dans une revue récente sur ce sujet [Figure 12 (68)].

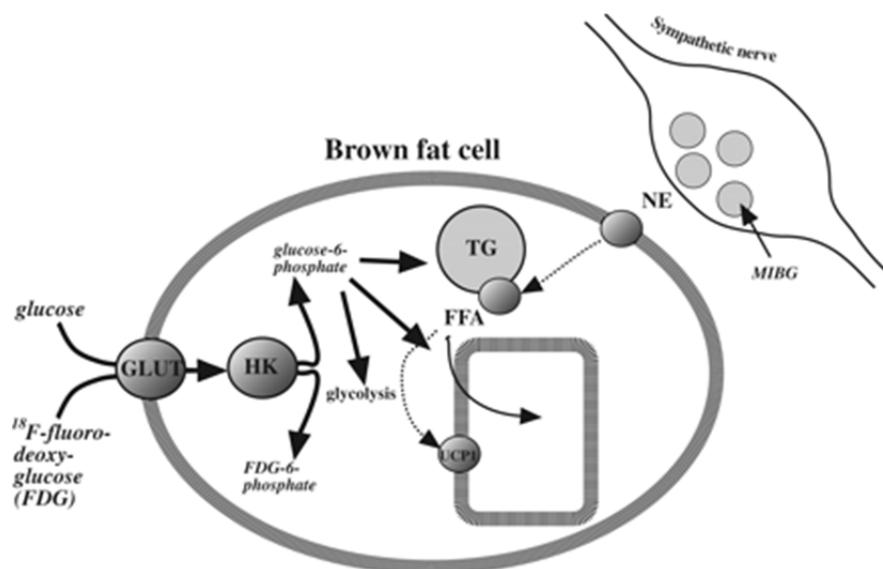


Figure 12 : Le 2 - [18F] fluoro-2-désoxy-glucose (FDG, analogue du glucose) et le glucose sont absorbés grâce aux transporteurs du glucose sur lesquels agissent l'insuline [les transporteurs du glucose les plus probables sont le GLUT4 et à un moindre degré le GLUT1). Après phosphorylation par l'hexokinase (HK), le FDG ne peut plus être métabolisé et est emprisonné dans la cellule (d'où son utilisation dans la tomographie par émission de positons). Le glucose phosphate est lui métabolisé dans la cellule. Les 3 flèches symbolisent la resynthèse des lipides pour les réactions intermédiaires comme le cycle de Krebs dans les mitochondries ou la production d'ATP cytosolique (glycolyse). Physiologiquement, les cellules du tissu adipeux brun sont stimulées par la noradrénaline (NA) à partir des nerfs sympathiques [à noter que le traceur meta-iodobenzylguanidine (MIBG) s'accumule dans les vésicules de ces nerfs], et que cette stimulation conduit au catabolisme des triglycérides (TG). Les acides gras libres (FFA) sont probablement impliqués dans l'activation de la graisse brune par la protéine découplante 1. Les FFA sont également la source principale pour la combustion des substrats dans les mitochondries. Le mécanisme conduisant à la thermogénèse à partir du glucose n'est pas connu. Référence (68).

A ce stade de la discussion, on peut se poser de nombreuses questions. J'en retiendrai deux. La première concerne le rôle et l'implication de la thermogénèse induite par la palatabilité dans le développement de l'obésité. En effet, on pensait initialement que cette composante permettait de brûler les calories ingérées en excès pour éviter le surpoids. Je ne le pense plus car cette thermogénèse est très faible [Dans l'expérience (42), les stimulations sensorielles alimentaires augmentent le métabolisme de base de 5.8% par rapport aux stimulations sensorielles nonalimentaires pendant plus de 110 minutes... soit pour un métabolisme de base de 1760 kcal (homme, 25 ans, 75 kg et 1.84 m) et un métabolisme postprandial de 8 heures, une dépense de 34 kcal/24 heures, ce qui est faible (correspondant à une-demie heure de métabolisme de repos, 11 minutes de marche à 4 km/h et deux morceaux de sucre)]. En outre, d'autres mécanismes augmentant eux aussi la dépense énergétique ont été mis en évidence pour éviter le surpoids : augmentation du métabolisme de base (82-84) et surtout augmentation de la *non exercise physical activity* (20, 21, 85) comme je l'ai moi-même observé dans les chambres de calorimétrie du Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation (Cf. infra). En revanche, la thermogénèse induite par la palatabilité semble être variable d'un individu à l'autre (elle est diminuée chez les personnes en surpoids et absente chez les personnes obèses). Il se pourrait donc que l'absence de cette composante favorise la survenue du surpoids, de l'obésité chez certaines personnes seulement. Pour confirmer cette hypothèse, on pourrait proposer de comparer la thermogénèse induite par la palatabilité chez des sujets maigres, gros mangeurs, à celle de sujets gros, petits mangeurs (simultanément à la mesure des catécholamines plasmatiques et à la quantification de la graisse brune par tomographie par émission de positons).

La deuxième question concerne le lien entre la thermogénèse induite par la palatabilité et la thermogénèse facultative, composante physiologique communément admise. Chez l'animal, en particulier les rongeurs et les hibernants, la thermogénèse facultative s'effectue dans le tissu adipeux brun pour réchauffer l'animal (*non shivering thermogenesis*) ou pour brûler les calories ingérées en excès (*diet-induced thermogenesis*). Chez l'Homme, la thermogénèse facultative est uniquement liée à la prise alimentaire et plus précisément la prise de glucides. Elle a été mise en évidence (86, 87) par la mesure de la dépense énergétique au cours de clamp euglycémique hyperinsulinémique (*euglycemic clamp technic* – méthode consistant à maintenir la glycémie constante par ajustement de la perfusion de glucose après injection d'insuline). Cette méthode permet d'évaluer le coût du stockage du glucose et par différence avec la thermogénèse postprandiale, de calculer la

thermogénèse facultative. C'est surtout en condition de suralimentation en glucides que la thermogénèse facultative est stimulée avec activation du système nerveux sympathique (Cette thermogénèse peut être inhibée par des bloqueurs des récepteurs bêta-adrénergiques). Pour répondre à la question posée, je pense que la thermogénèse facultative et la thermogénèse induite par la palatabilité correspondent au même phénomène. En effet, il y a bien suppression des stimulations sensorielles alimentaires lorsque l'on injecte du glucose par voie intraveineuse au cours du clamp euglycémique (en plus de la suppression des coûts liés à la mastication, la déglutition et la salivation). En outre, j'ai observé chez-moi-même au cours d'un clamp euglycémique que les stimulations sensorielles alimentaires nécessitaient d'augmenter l'apport du glucose exogène pour que la glycémie reste stable (ceci indique que les stimulations sensorielles augmentaient la consommation du glucose). Pour confirmer l'hypothèse selon laquelle la thermogénèse facultative correspond bien à la thermogénèse induite par la palatabilité, on pourrait proposer de mesurer la dépense énergétique après ingestion d'une quantité donnée de glucose, après injection de cette même quantité par voie intraveineuse et après stimulations sensorielles sans ingestion par le glucose (situations conduites avec et sans bêtabloquants).

En conclusion, j'ai modestement contribué à mettre en évidence l'existence de la thermogénèse postprandiale (40, 42, 64, 79). Si j'ai un regret à formuler, c'est celui de n'avoir pas publié toutes les études que j'ai effectuées sur ce sujet (toutes ont toutefois été présentées lors de congrès, avec publication du résumé, ou ont fait l'objet de thèse ou de mémoire pour des étudiants).

CHAPITRE 2 :

Variété et prise alimentaire

Brondel L, Romer M, Van Wymelbeke V, Pineau N, Jiang T, Hanus C & D Rigaud.

Variety enhances food-intake in humans: Influence of sensory-specific satiety.

Physiol. Behav., 2009, 97:44-51.

Le comportement alimentaire est sous l'influence de nombreux facteurs. Tout d'abord, des facteurs périphériques internes (signaux sensoriels issus du tube digestif, taux de métabolites circulants, masse adipeuse...) qui agissent sur le système nerveux central. Diverses populations neuronales et de multiples neurotransmetteurs, récepteurs et hormones sont impliqués [certains sont orexigéniques (insuline, ghréline, endorphines, orexines, NPY, AgRp, MCH...) alors que d'autres sont anorexigéniques [leptine, mélanocortines, CART, obéstatine, adiponectine, CRH, cholécystokinine, peptide YY, glucagon-like peptide... (88)]. Ces populations neuronales interagissent entre elles de manière antagoniste ou synergique (Figure 13) et permettent l'adaptation de la prise alimentaire aussi bien sur le court que sur le long terme.

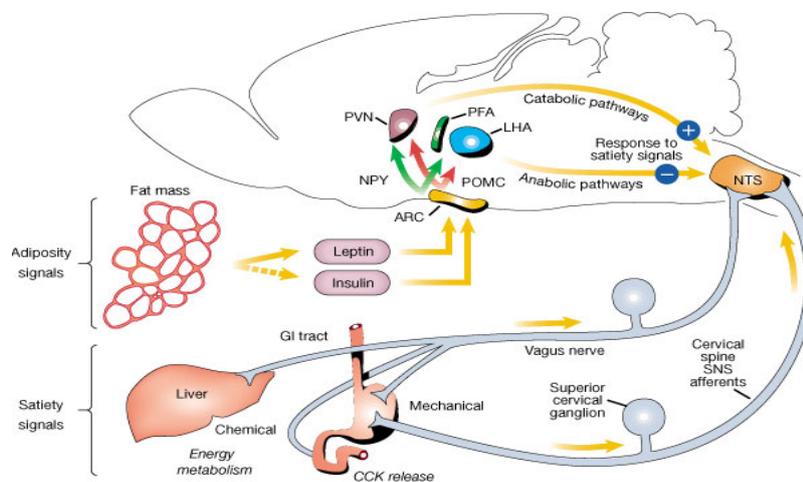


Figure 13 : La leptine et l'insuline stimulent une voie anorexigène (POMC / CART neurones) et inhibent une voie orexigène (NPY / Agouti related protein - AgRp) au niveau du noyau arqué (ARC). A partir de ce noyau, des voies se projettent sur le noyau paraventriculaire (PVN), l'hypothalamus latéral (LHA) et l'aire périfornicale (PFA) puis se connectent aux centres végétatifs du rhombencéphale. Les influx afférents à partir du foie, du tractus digestif et des peptides tels que la cholécystokinine (CCK) sont transmis par le nerf vague et les fibres sympathiques vers le noyau du tractus solitaire (NTS) où ils sont intégrés. La réponse conduit à la cessation du repas. La réduction de ces signaux (par exemple au cours d'une perte de poids) augmente la taille du repas en réduisant les réponses aux signaux de satiété. Ne sont pas représentées sur ce schéma les projections du prosencéphale qui peuvent contribuer à modifier la prise alimentaire. Références (89, 90).

Le comportement alimentaire est ensuite influencé par des signaux psychologiques, sociaux ou environnementaux. On peut ainsi citer des facteurs socioculturels et psychoaffectifs (signaux reflétant l'humeur, les émotions, l'état d'anxiété ou les stress psychiques entéro- ou extéroceptifs), le conditionnement éducatif, familial ou social (d'où l'importance de l'apprentissage dans l'enfance et la mémoire des expériences antérieures) ainsi que les émotions susceptibles d'induire des sentiments (plaisir anticipé, envie, culpabilité, frustration, dégoût...). Dans le même ordre d'idées, le contrôle cognitif de la prise alimentaire peut induire des états de désinhibition ou de restriction (susceptibles d'induire des troubles du comportement alimentaire responsables d'anomalies pondérales parfois importantes) ou conduire à des déviances à la suite de croyances plus ou moins erronées sur la nutrition.

Le comportement alimentaire est enfin sous la dépendance de facteurs sensoriels ou « exogènes » en rapport avec les aliments (91). Parmi ces facteurs, la « portion dans l'assiette » influence la prise alimentaire [Plus la portion est importante plus la prise énergétique est élevée (92-94). En Amérique du Nord les portions sont en règle plus élevées qu'en Europe]. C'est surtout vers l'âge de 5 ans que l'effet « portion dans l'assiette » se fait sentir (95). La palatabilité des aliments est un autre facteur sensoriel puisqu'elle influence la prise alimentaire [Il est évident que des aliments « bons » ont plus de chance d'être ingérés en excès que ceux qui le sont moins (96-98)]. A noter que la palatabilité influence aussi la sensation de faim, la satiété, la prise alimentaire lors du repas suivant (99, 100). La variété alimentaire est un troisième facteur qui augmente la prise alimentaire chez l'Homme (101-109) comme chez l'animal (110-116) chez lesquels elle est susceptible d'induire une obésité constatée parfois chez les animaux de compagnie ou chez les animaux de laboratoire [modèle d'obésité « cafeteria » (117)]. C'est ce facteur qui sera étudié dans la présente étude. L'apport énergétique sous forme liquide est encore un facteur susceptible d'augmenter la prise alimentaire [Dans une revue de 42 études, il a été constaté qu'à la suite d'une précharge, il y a une compensation de 64% en moyenne pour les solides (pour chaque 100 kcal ingérés, la prise énergétique est réduite de 64 kcal lors du repas suivant), de 21% pour les aliments semi-solides et de 0% pour les liquides (118)]. Parmi les autres facteurs sensoriels, certains sont discutés. Il en est ainsi du grignotage (119-122) et de la fréquentation régulière des restaurants (123, 124).

S'il est incontestable que la variété alimentaire peut augmenter la prise alimentaire à court terme (environ 25%) et conduire au surpoids à plus long terme (112, 114, 125), cette affirmation doit être pondérée par deux ordres de faits. Tout d'abord, seule la prise

d'aliments denses en énergie est susceptible d'augmenter l'apport énergétique total [La consommation d'aliments variés pauvres en énergie, comme cela est observé chez les végétariens et les marathoniens, ne conduit pas à l'augmentation des apports énergétiques (125, 126)]. Ensuite, l'effet de la variété diffère selon l'âge : les personnes âgées sont moins sensibles à la variété (127-129), elles sont plus anorexiques (130) et ont en règle une alimentation plus monotone (131), surtout pour les plus maigres (132).

Se pose la question de savoir comment la variété alimentaire peut augmenter la prise alimentaire. D'une part, il se pourrait que la présentation successive de différents plats stimule à chaque fois « l'appétit », la gourmandise et l'envie de goûter le nouvel aliment... d'où une consommation totale excessive. Cet effet est connu sous le nom d'*appetizer effect* (133, 134). Stubbs et coll. (128) ont ainsi observé chez 12 hommes (6 de poids normal et 6 en surpoids) que la présentation d'un nombre croissant de plats différents chaque jour (5, 10 ou 15) augmentait l'apport énergétique quotidien (10.1, 11.0 et 11.9 MJ/jour), phénomène surtout observé chez les sujets normo-pondéraux. D'autre part, la présentation successive de différents plats pourrait diminuer le rassasiement (qui correspond à la sensation déterminant l'arrêt de la prise alimentaire). Le sujet « oubliant » qu'il est rassasié par les aliments précédemment consommés recommencerait à manger... après la présentation d'un plat nouveau. Dans ce sens, j'ai observé avec Michael Romer que le renouvellement des stimulations sensorielles alimentaires diminuait le rassasiement et augmentait la prise alimentaire (135). Bien sûr, les deux mécanismes (stimulation de l'appétit et diminution du rassasiement en rapport avec la variété) ne s'excluent pas ; ils peuvent se potentialiser.

Le rassasiement est essentiellement lié aux stimulations sensorielles alimentaires [Quand les nutriments sont administrés par sonde gastrique, l'appétit du sujet diminue peu et le rassasiement s'installe mal (136, 137)], à la distension gastrique (136, 137) et aux peptides endocriniens digestifs (138, 139). Les stimulations sensorielles alimentaires et les sensations hédoniques qui en résultent constituent, dans le rassasiement, le rassasiement sensoriel spécifique (RSS ou *sensory-specific satiety*). Il se décline ainsi : lorsqu'un aliment est mangé *ad libitum*, le niveau du plaisir induit diminue progressivement jusqu'à être si faible qu'il n'incite plus à poursuivre l'ingestion. Cette réduction du plaisir est spécifiquement liée à l'aliment ingéré : elle ne modifie sensiblement pas le plaisir induit pour d'autres aliments à condition qu'ils aient des caractéristiques sensorielles différentes. Mis en évidence chez l'animal par Le Magnen (140, 141), le RSS a été bien étudié chez l'Homme par l'équipe de Rolls (142, 143). Il n'est pas lié à l'arrivée des aliments dans

l'intestin (il apparaît trop rapidement, deux minutes après l'ingestion), ni à la nature des nutriments constitutifs des aliments, ni à la densité énergétique des aliments : des chips normales induisent le même RSS que des chips allégées (144). La flaveur, l'odeur, la couleur, la texture des aliments jouent un rôle dans le phénomène : ainsi le chocolat induit un RSS plus prononcé que le pain. Le phénomène dure 90 à 120 minutes après l'ingestion (145).

Comme il a été dit, j'ai observé que le renouvellement des stimulations sensorielles alimentaires par un assaisonnement (du sel sur les légumes, de la vanille sur les fruits, une torréfaction pour les noix), pour un aliment préalablement mangé *ad libitum*, pouvait conduire à la reprise de l'ingestion de cet aliment (135). Le renouvellement des stimulations sensorielles peut donc diminuer le rassasiement. Pour démontrer que la diminution du rassasiement est liée à une atténuation du RSS, j'ai réalisé une étude chez 180 sujets placés dans trois situations expérimentales. Dans la première, le RSS pour l'aliment mangé était mis en évidence (Figure 14). Dans la deuxième, l'introduction d'un deuxième aliment après l'ingestion du premier induisait une reprise de l'ingestion puis un deuxième RSS pour le deuxième aliment. Dans la troisième situation, lorsque le même aliment était présenté deux fois (la deuxième fois « assaisonné »), le RSS s'installait bien pour l'aliment non assaisonné mais disparaissait dès l'introduction de l'assaisonnement avec reprise de l'ingestion, comme s'il s'agissait d'un aliment nouveau (Figure 15, triangles pleins).

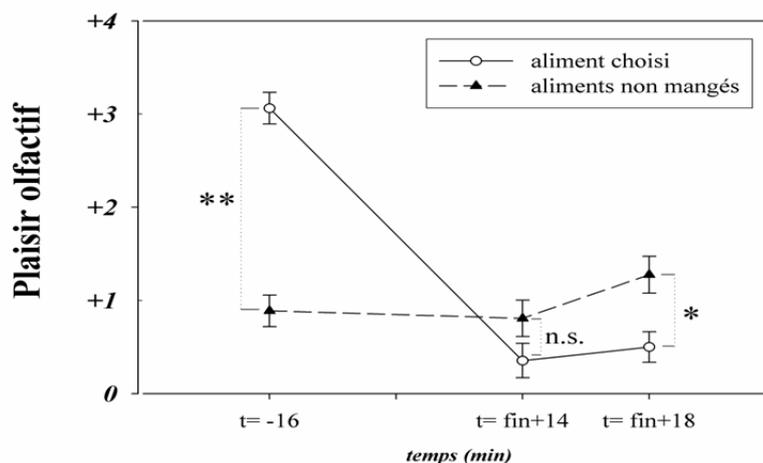


Figure 14 : Evolution du plaisir olfactif pour les aliments mangés *ad libitum* ainsi que pour les aliments non consommés, 16 minutes avant ($t=-16$) et 18 minutes après l'ingestion ($t=+18$). * et ** indiquent $P<0.05$ et $P<0.01$, et n.s. non statistiquement différent. Référence (135).

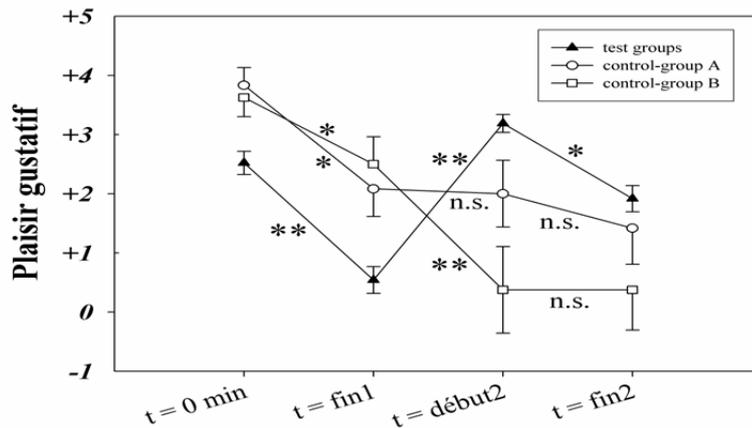


Figure 15 : Evolution du plaisir pour la saveur d'un aliment donné mangé *ad libitum* entre t=0 et t=fin1 puis ré-ingestion du même aliment assaisonné mangé *ad libitum* entre t=début2 et t=fin2. ** indique une remontée significative ($P<0.01$) du plaisir avec reprise de l'ingestion. Référence (135).

Dans cette étude, un ou deux aliments étaient ingérés au cours du repas, ce qui est peu habituel. Aussi, dans l'étude suivante, j'ai fait manger à des sujets un repas constitué de deux plats (frites puis Brownies) dans trois situations expérimentales (une sans renouvellement et deux autres avec renouvellement successif ou simultané des stimulations sensorielles alimentaires). L'étude a été conduite chez 21 hommes de poids normal.

II – Travail effectué

Les sujets (âge : 22 ± 3 ans ; IMC : $22.4 \pm 0.9 \text{ kg.m}^{-2}$) ont participé à trois situations expérimentales randomisées (146). Dans la première (situation « monotone »), ils mangeaient le repas composé de frites puis de Brownies. Pour chaque plat, l'ingestion était *ad libitum*. Dans la seconde (situation « variée successive »), après avoir mangé les frites seules *ad libitum*, il était proposé du ketchup avec les frites puis, après cette éventuelle nouvelle ingestion *ad libitum*, de la mayonnaise (ketchup et mayonnaise étaient servis en ordre randomisé). De la même façon, les sujets ingéraient les Brownies *ad libitum*, puis les Brownies avec de la crème fouettée, puis les Brownies avec de la crème anglaise. Dans la troisième situation (« situation variée simultanée »), les sujets ingéraient les frites *ad libitum* en ayant accès, dès le début de l'ingestion, au ketchup et à la mayonnaise puis ils mangeaient les Brownies *ad libitum* en ayant accès à la crème fouettée et à la crème anglaise (ketchup, mayonnaise, crème fouettée et crème anglaise étaient

servies en toute petite quantité dans des pots séparés). La sensation de faim et le plaisir pour les aliments ingérés (ainsi que pour des aliments non consommés) étaient évalués avant, pendant et après le repas de même qu'étaient mesurées, à l'insu des sujets, les quantités consommées.

Les quantités consommées dans les situations « variété simultanée » et « variété successive » étaient plus élevées ($P < 0.001$) que celles ingérées dans la situation « monotone » (respectivement, 1480 ± 580 et 1680 ± 780 kcal *versus* 1200 ± 550 kcal). Dans la situation successive, l'appréciation hédonique pour les frites mangées seules diminuait au cours de l'ingestion (ce qui correspondait au RSS) mais l'introduction du ketchup ré-augmentait le plaisir (atténuait le RSS) et conduisait à une reprise de l'ingestion. De même, l'appréciation hédonique pour les Brownies diminuait au cours de l'ingestion (RSS) mais ré-augmentait après l'introduction de la crème à la vanille (atténuation du RSS) conduisant à une reprise de l'ingestion. La mayonnaise et la crème fouettée n'avaient aucun effet significatif sur les sensations hédoniques et les quantités ingérées (Figure 16).

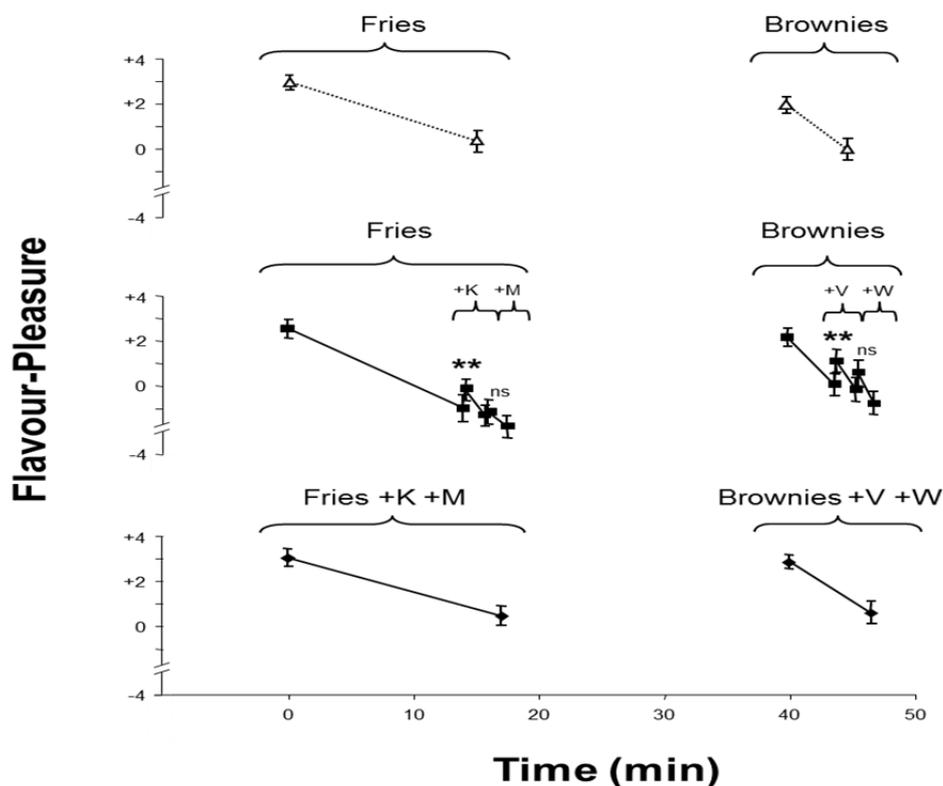


Figure 16 : Evolution du plaisir pour la saveur après l'ingestion *ad libitum* des frites (*Fries*) et des Brownies dans les situations « monotone » (figure du haut), « variété successive » (figure du milieu) et « variété simultanée » (figure du bas). K, M, V et W indiquent l'introduction du ketchup, de la mayonnaise, de la crème à la vanille et de la crème fouettée. ** indique une remontée significative du plaisir ($P < 0.01$) avec reprise de l'ingestion.

Par ailleurs, la ré-augmentation du plaisir après l'introduction des condiments avec les frites ou les Brownies, c'est à dire l'atténuation du RSS, était corrélée ($r = 0.557$, $P < 0.01$ et $r = 0.461$, $P < 0.01$) aux quantités ingérées ensuite alors que la palatabilité initiale ne l'était pas.

III – Discussion

Ce travail indique qu'une alimentation variée par ajout de condiments peut augmenter la prise alimentaire à court terme (situation successive : +29% poids, + 26% calories, + 20% durée ; simultanée : +35% poids, +24 % calories, +20 % durée). Le mécanisme par lequel la consommation alimentaire augmente après l'adjonction des condiments (*i.e.* par modification des stimulations sensorielles) est lié, au moins en partie, à l'atténuation du RSS et non à la palatabilité (d'après les corrélations). Cette conclusion a été confirmée par d'autres auteurs (147-149) ; deux excellentes revues ont souligné les relations liant variété alimentaire, augmentation de la prise alimentaire et RSS chez l'Homme (150, 151).

Le mécanisme par lequel la variété alimentaire peut atténuer le RSS est vraisemblablement lié au phénomène d'habituation/déshabitude. En effet, le RSS peut être considéré comme une forme d'habituation, laquelle est définie comme la diminution de la réponse comportementale quand la cause qui a déclenché ce comportement demeure (152). Au cours de l'ingestion, la diminution du plaisir induit par les aliments n'est pas due à une réduction de la sensibilité des récepteurs sensoriels (goût, odorat, texture) ; ceux-ci gardent le même seuil de sensibilité et de discrimination. En revanche, l'habituation lors de l'ingestion et la déshabitude à l'introduction d'un aliment nouveau relèvent d'un mécanisme central comme cela a été initialement observé chez le singe : l'activité électrique du cortex orbitofrontal s'éteint progressivement pendant l'ingestion d'une solution glucosée mais elle est réactivée par la présentation d'un jus de fruit aux qualités sensorielles différentes (153). L'imagerie fonctionnelle a confirmé ce résultat chez l'Homme : des zones corticales, activées par l'olfaction d'un aliment, s'éteignent au cours de son ingestion et se réactivent si un nouvel aliment est proposé (154, 155). Comme l'imagerie fonctionnelle est coûteuse et difficile à mettre en œuvre et que ses résultats peuvent être perturbés par l'activité motrice, les tâches cognitives et d'autres stimulations sensorielles, on étudie souvent l'habituation alimentaire par le biais de la sécrétion salivaire (156). Celle-ci est corrélée au désir de manger l'aliment (109). Elle

augmente au début de l'ingestion, diminue quand l'ingestion se poursuit et est réactivée par la présentation d'un aliment nouveau. A titre d'exemple, la sécrétion salivaire décroît au cours de l'olfaction prolongée d'un cheeseburger puis augmente si on fait sentir une tarte aux pommes (157). Il en est de même à l'introduction d'un aliment nouveau après consommations répétées d'un aliment donné (158) : au cours de l'ingestion du premier aliment (pizza ou cheeseburger), la salivation décroît de même que la sensation de faim et le plaisir engendré par l'aliment ; la présentation du nouvel aliment entraîne une augmentation de la salivation et de la sensation hédonique et l'ingestion *ad libitum* de celui-ci est alors supérieure à celle induite par la ré-ingestion de l'aliment initial (130 *versus* 44 kcal). Ces résultats démontrent qu'après le rassasiement peut se développer une récupération des réponses hédoniques et une déshabituatation lorsque de nouveaux aliments au goût agréable sont présentés.

Pour établir le lien entre variété alimentaire, habituation et RSS, j'ai effectué une étude dans laquelle les mêmes aliments étaient présentés à des fréquences variables (159). Seize sujets (8 hommes, 8 femmes ; IMC : $21,5 \pm 0,5 \text{ kg.m}^{-2}$) mangeaient un repas constitué de deux plats [boulettes de viande (V) et frites (F) puis crème à la vanille (C) et Brownies (B)]. Les trois séances randomisées différaient par l'alternance des aliments consommés : faible répétition avec VF-CB ; répétition moyenne avec FVF-BCB; forte répétition avec VFVFV-FBCBCB. Les quantités consommées (fixes pour V et C mais *ad libitum* pour F et B) et le désir de manger les aliments étaient évalués. Les sujets mangeaient 14% de plus dans la session « répétition moyenne » par rapport à la session « répétition faible » ($P < 0,05$). L'apport énergétique total était similaire dans les sessions « forte répétition » et « faible répétition », car les sujets mangeaient plus de frites mais moins de Brownies dans la situation « forte répétition ». L'alternance de l'ingestion des mêmes aliments par une perturbation de l'habituation (*i.e.* par le renouvellement des stimulations sensorielles alimentaires) est donc susceptible de faire varier la consommation alimentaire. Pour illustrer ce résultat associant variété alimentaire, prise alimentaire, habituation et RSS, je propose la comparaison avec le zapping télévisuel. Si une personne n'a accès qu'à une seule chaîne télévisuelle, devant un programme modérément intéressant, il le consomme jusqu'à rassasiement (RSS). Si en revanche, il a accès à plusieurs chaînes télévisuelles et qu'il a la possibilité de « zapper » (ce qui introduit la variété), chaque nouveau programme restimule l'intérêt (déshabitué) et diminue l'ennui du programme précédent (atténue le RSS), d'où plus de temps passé devant la télévision (surconsommation). Si enfin le zapping est très rapide et qu'il est

imposé par autrui, comme dans la session « forte répétition », la télévision devient vite barbant voire énervant. Le temps passé à la regarder est court.

Après avoir exposé la relation entre RSS et habitude, je propose d'exposer ma « philosophie » du RSS et par suite pourquoi la prise alimentaire augmente au cours de l'alimentation variée. Par le biais d'une diminution du plaisir pendant l'ingestion, les stimulations sensorielles alimentaires participent au rassasiement et donc à la fin du repas. Ce phénomène s'associe à la satiété conditionnée et à l'alliesthésie alimentaire négative, mécanismes voisins qui ne sont pas abordés ici. D'autre part, le RSS incite l'omnivore à diversifier son alimentation, ce qui favorise la satisfaction des besoins en nutriments indispensables (160-162). En effet, la diminution du plaisir induit par les stimulations sensorielles de l'aliment ingéré et la persistance du plaisir pour les aliments non consommés, pousse à en ingérer d'autres. Le RSS a donc pu contribuer à la sélection darwinienne puisque d'une part, il évite l'ingestion excessive d'un aliment en quantités inopportunes (Et par conséquent le risque d'intoxication si l'aliment est toxique ou avarié) et d'autre part, il permet la diversification des apports alimentaires ce qui prévient les carences nutritionnelles (151, 163). Chez l'adulte, on démontre facilement cette participation du RSS à la diversification des apports alimentaires (107, 146, 155). Chez le nouveau-né, dont l'alimentation est exclusivement lactée, il n'intervient que dans le contrôle des apports énergétiques, comme chez les animaux dont l'alimentation est circonscrite, tels que les carnivores stricts. En revanche plus tard chez le jeune enfant, la diversification de l'alimentation se met en place comme l'ont montré les célèbres observations menées de 1928 à 1939 par Clara Davis (164-166) : des enfants nouvellement sevrés composaient librement leur repas en choisissant parmi les 12 aliments présentés lesquels étaient sélectionnés chaque jour parmi 34 aliments, frais, de saison, sans sucre, tous bruts et préparés simplement, et ce pendant au moins 6 mois. Les choix spontanés des enfants leur assuraient des apports nutritionnels suffisants, sauf pour le fer (167). L'auteur concluait : "une telle jonglerie et l'équilibre nutritionnel réussi, alors que plus de 30 aliments sont présentés [...] suggèrent l'existence d'un mécanisme inné et automatique qui dirige les choix alimentaires, mécanisme dont l'appétit n'est qu'une partie". Je pense que le RSS pourrait-être le mécanisme évoqué par Clara Davis. Si le RSS peut jouer un rôle majeur pour diversifier la prise alimentaire dans un milieu nutritionnellement pauvre (dans le but de prévenir les intoxications et diversifier la prise alimentaire), en revanche, il pourrait devenir défavorable et pousser à la surconsommation dans les pays industrialisés où les consommateurs disposent d'une grande variété

alimentaire. En effet, à l'échelle des populations dont le mode de vie a changé rapidement, il a été clairement démontré que le passage d'un mode de vie traditionnel (alimentation obtenue par la chasse, la cueillette, voire une agriculture et un élevage traditionnels) à un mode de vie urbain occidental (alimentation facilement disponible, abondante et peu onéreuse) se traduit par une augmentation de la quantité d'énergie ingérée et par une augmentation de la masse grasse (123, 168). Pour illustrer ce fait, il est facile d'admettre qu'au siècle dernier, lorsque les gens n'avaient accès qu'à des fayots et qu'ils étaient rassasiés, ils s'arrêtaient d'en manger. Actuellement, au sortir d'un repas, alors qu'on n'a plus faim, ne succombe-t-on pas parfois à la tentation de manger le carré de chocolat qui nous est offert ? Ce carré de chocolat au goût nouveau, parce qu'il est appétissant mais aussi parce qu'il fait oublier qu'on est rassasié, est ingéré en excès, dans le but de diversifier notre alimentation, comme si le besoin de diversification était inscrit dans nos gènes. A noter que de nombreux auteurs ont encouragé la diminution de la variété pour faciliter la perte de poids dans les régimes amaigrissants [Cf. infra et (169, 170)].

Puisque la variété alimentaire est susceptible d'augmenter les apports énergétiques et compte tenu de l'importance du plaisir (*i.e.* palatabilité et RSS) dans le contrôle des apports énergétiques, plusieurs auteurs ont suggéré qu'un RSS atténué ou absent pourrait être un facteur étiologique de l'obésité (145, 155, 163). Cette hypothèse s'appuie sur le fait que les personnes obèses ont moins d'alliesthésie négative (facteur de satiété) pour des solutions sucrées que des personnes maigres (171). De même, des femmes obèses ont une persistance du flux salivaire après des expositions alimentaires répétées que n'ont pas des femmes de poids normal (172, 173). Bien que séduisante, l'hypothèse d'une diminution du RSS a été réfutée par plusieurs études. En effet, la présentation séquentielle ou simultanée d'une variété de sandwiches a été comparée à l'exposition du même sandwich chez des personnes de poids normal et des personnes en surpoids ; le même RSS était observé dans les deux populations dans les situations comparables (104). Les effets de la variété ont été étudiés chez des participants de poids normal et des personnes obèses à qui étaient proposées, soit trois entrées simultanément, soit une seule ; l'effet de la variété a bien été noté (Les personnes mangeaient davantage dans la condition variée) mais les effets de la variété ne différaient pas en fonction du poids des participants (174). J'ai observé chez 144 personnes (pour moitié des hommes ; âge : 17 à 62 ans ; IMC : 17 à 39 kg.m⁻²) que le RSS des personnes en surpoids était similaire à celui des personnes de poids normal après ingestion d'aliments simples (175). Un résultat similaire a été constaté par d'autres auteurs (176). Par conséquent, et en accord avec la conclusion d'une revue récente (151), on ne

peut expliquer l'éventuel excès alimentaire des personnes en surpoids par un défaut de RSS du fait de l'alimentation variée. Cette conclusion doit toutefois être nuancée par deux ordres de faits. Le premier, seuls des obèses en poids stable ont, à ma connaissance, été étudiés. Or, à poids stable, les obèses régulent leur poids comme des individus normo-pondéraux. On peut donc penser qu'à poids stable, les mécanismes de rassasiement (et notamment de RSS) sont normaux. Dans l'avenir, je pense qu'il serait intéressant d'étudier les éventuelles modifications du RSS en rapport avec la variété alimentaire au cours d'une phase dynamique de prise (ou de perte) de poids. Le second élément à prendre en compte est lié au fait qu'il n'y a pas « une » obésité mais plusieurs. Certaines personnes sont en état de restriction alors que d'autres sont en état de « désinhibition ». Il se pourrait que le RSS en relation avec la variété alimentaire diffère en fonction du phénotype des personnes obèses. Je suggère d'étudier le RSS en rapport avec la variété alimentaire en tenant compte de l'attitude des personnes obèses vis-à-vis de leur alimentation [Les états de restriction et de désinhibition s'évaluent par le *three factors eating questionnaire* (177)].

Si la variété alimentaire fait manger davantage par atténuation du RSS (et même si ce phénomène n'explique pas à lui seul l'obésité), qu'en est-il de la monotonie ? La monotonie, de façon presque symétrique, fait manger moins (106, 108, 178). Siegel et Pilgrim (179) ont été les premiers à étudier la façon dont la monotonie affectait la prise alimentaire. Leur étude était motivée par le fait que les soldats délaissaient souvent la nourriture qui est leur était offerte de façon répétitive (« pack de campagne »). Les résultats ont montré que si un aliment est mangé souvent, sa palatabilité diminue progressivement. Des recherches plus récentes ont confirmé ce résultat (106, 108, 169, 180). En revanche, il ne semble pas exister de modification du RSS en rapport avec l'ingestion de régimes monotones (181). Dans ce sens, j'ai observé chez 10 sujets que l'ingestion exclusive de raviolis au petit déjeuner, au déjeuner et au dîner pendant trois jours diminuait leur palatabilité et leur consommation (-33% le 3ème jour) sans altérer le RSS (travail non publié)². La courte présentation de ces résultats indique qu'il y a vraisemblablement une différence dans les mécanismes impliqués dans la monotonie alimentaire (où la palatabilité décroît plus que le RSS) et la variété alimentaire (où l'atténuation du RSS après introduction d'un aliment nouveau a un rôle plus important sur la prise alimentaire que la palatabilité).

² A noter qu'à côté du RSS tel qu'il est décrit classiquement, certains auteurs ont émis l'hypothèse qu'une forme de RSS (le *long-term sensory-specific satiety*) pouvait croître sur le long terme pour les aliments fréquemment consommés (169, 182).

En conclusion, mon travail sur la variété alimentaire (facteur sensoriel « exogène ») et une meilleure connaissance de ses mécanismes (atténuation du RSS par la présentation successive d'aliments variés) permet d'envisager une nouvelle prise en charge nutritionnelle des personnes dénutries [L'anorexie est fréquemment constatée lors du vieillissement (175), dans les pathologies néoplasiques (176) ou inflammatoires (177) et dans de nombreuses défaillances chroniques d'organes...]. De ce fait, dans certaines institutions, il pourrait être proposé aux personnes dénutries une succession de petits plats relevés en goût pour améliorer leurs conditions nutritionnelles plutôt que le traditionnel « jambon cuit, purée » ! Dans ce sens, il a été observé que les personnes âgées mangeaient plus quand une variété de sandwiches était présentée (124). Ce résultat observé chez des personnes âgées bien portantes mériterait d'être confirmé chez des personnes dénutries au cours d'études interventionnelles.

CHAPITRE 3 :

Alliesthésie visuelle et auditive

Brondel L & M Cabanac. Alliesthesia in visual and auditory sensations from environmental signals.

Physiol. Behav., 2007, 91:196-201.

I - Introduction

Le terme d'alliesthésie qui dérive des mots grecs *allios* (changement) et *aisthèsis* (sensation) a été créé en 1971 par Michel Cabanac en collaboration avec Stylianos Nicolaidis pour indiquer qu'un stimulus externe peut être perçu comme plaisant ou déplaisant selon l'état interne d'un sujet (182). L'alliesthésie est donc la partie affective de la sensation. Elle peut prendre n'importe quelle tonalité du spectre du plaisir [L'alliesthésie positive signifie un changement pour un stimulus qui de désagréable devient agréable ; l'alliesthésie négative indique l'inverse]. A titre d'exemple, une substance alimentaire (solution sucrée) peut être jugée plaisante chez un sujet à jeun mais devenir déplaisante en période postprandiale. Dans les deux situations, le stimulus reste le même, seul l'état interne du sujet diffère.

L'alliesthésie a tout d'abord été mise en évidence pour des stimuli thermiques (183). En effet, il a été observé en 1966 que la sensation hédonique liée au froid (ou au chaud) dépendait de la température centrale : lorsqu'un sujet était en hyperthermie, le froid était agréable (le chaud désagréable) ; l'inverse était observé en hypothermie. Le plaisir induit par les stimuli thermiques dépendait donc de la valeur et du signe de la différence entre la température réelle du corps et sa valeur de consigne [*setpoint* (184)]. Par conséquent, il a été évoqué que l'alliesthésie thermique jouait un rôle dans la régulation de la température corporelle : la valeur régulée est celle du milieu interne (*deep core temperature*) ; le capteur de température se situe au niveau de l'hypothalamus ; la sensation est plaisante si le stimulus externe tend à rapprocher la variable régulée à sa valeur de consigne, neutre si la valeur régulée correspond à la valeur de consigne, déplaisante si le stimulus éloigne la valeur régulée de sa valeur de consigne (185). A noter que la valeur de consigne peut se modifier, comme dans le cas de la fièvre, ce qui explique qu'un stimulus froid devienne agréable dans cette situation alors qu'il est perçu habituellement comme désagréable voire neutre en normothermie (186).

L'alliesthésie a également été observée dans le contrôle de la soif et de la prise de boisson : l'hyperthermie favorise la préférence pour l'ingestion d'eau froide (alliesthésie

positive) et entraîne une alliesthésie négative pour l'eau chaude (187). De même, la déshydratation induit une alliesthésie positive pour l'eau (188).

L'alliesthésie a surtout été étudiée pour les aliments (*alimentary alliesthesia*) à la suite de stimuli olfactifs ou gustatifs (189). Elle a été mise en évidence en 1970 chez des sujets porteurs d'une sonde nasogastrique ou nasoduodénale afin de supprimer toutes les stimulations sensorielles alimentaires (190). Les stimuli alimentaires consistaient en des solutions sucrées (*e.g.* saccharose) ou salées (NaCl) injectées à des concentrations variables directement dans le tube digestif. Le plaisir induit par des échantillons de solutions sucrées ou salées (échantillons gouttés puis recrachés) était mesuré ensuite. Il est apparu qu'après injection intragastrique (ou intraduodénale) de solutions sucrées, celles-ci devenaient de plus en plus désagréables (sans modification des sensations hédoniques pour les solutions salées). L'absorption de saccharose que ce soit après injection directe dans le tube digestif ou après ingestion *per os* modifiait donc l'état interne et par suite, diminuait le plaisir pour la solution sucrée (Figure 17).

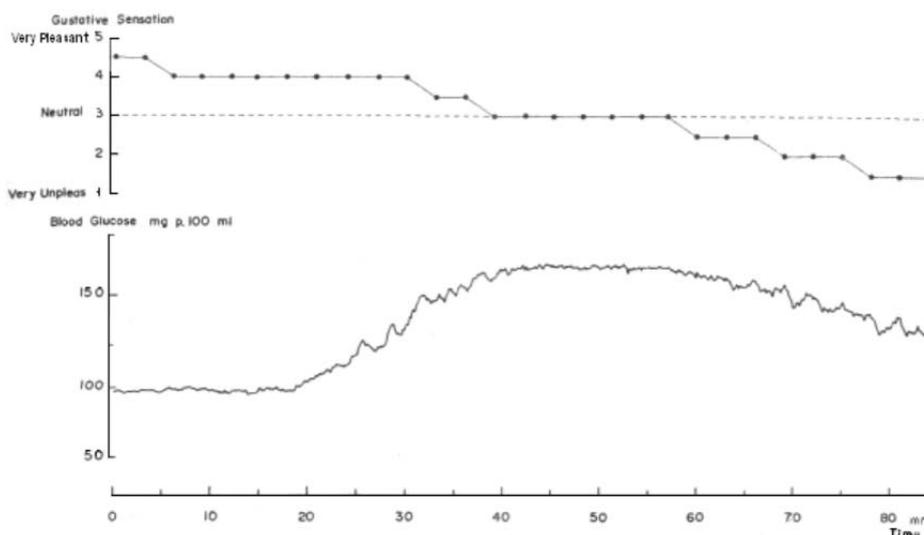


Figure 17 : Evolution de l'alliesthésie négative chez un sujet. La courbe du haut indique la sensation de plaisir induite par l'ingestion d'une solution sucrée (20% de saccharose dans 50 ml). La courbe du bas indique les variations simultanées de la glycémie. Il apparaît que la solution est plaisante au début puis qu'elle devient déplaisante après absorption digestive du glucose comme en atteste l'augmentation de la glycémie. Référence (191).

L'alliesthésie est facilement constatée après la prise de sucre (191-195) mais aussi après la prise de protéines (196), d'aliments gras (197) ou d'aliments de densité énergétique élevée (191, 198, 199). Elle fait intervenir les récepteurs vagues duodénaux (195, 200-203) [Elle n'apparaît pas après injection de sucre dans la veine mésentérique supérieure (204)]. Elle a été retrouvée dans de nombreuses situations expérimentales, notamment après injection

d'insuline (205, 206) ou de cholécystokinine (203, 207), la prise d'un antisérotoninergique (171, 208), d'antipsychotiques (209, 210) ou d'un inhibiteur opiacé (211), la prise d'alcool (212) ou de nicotine (213), au cours de la perte de poids (214, 215) [avec dans ce cas l'intervention des opiacés endogènes (215)] ou de la prise de poids (209, 210, 216), chez le nouveau-né (217) et dans de nombreuses situations pathologiques comme l'obésité (218), la dépression (219-221), l'anorexie mentale (222, 223) ou les addictions (224). En outre, elle a été observée chez le rat (201, 225-227).

Dans l'étude que je présente, j'ai voulu voir si d'autres stimulations que les stimulations thermiques, olfactives et gustatives pouvaient engendrer une alliesthésie. Plus précisément, j'ai voulu étudier l'influence des stimulations visuelles et auditives induites par différents programmes vidéo sur les sensations hédoniques (alliesthésie en rapport avec l'environnement) ainsi que les motivations à vouloir rester ou à quitter l'environnement imposé. L'étude a été conduite chez 15 sujets en bonne santé.

II – Travail effectué

Les sujets (8 hommes, 7 femmes ; âge : 21 ± 4 ans) ont participé à cinq situations expérimentales randomisées (228) dans lesquelles l'environnement différait par les stimulations visuelles et auditives. Les situations avaient lieu l'après-midi (vers 16-17 heures), alors que les sujets étaient reposés, ou la nuit (entre 2-3 heures du matin) alors que les sujets étaient dans un état de fatigue important (ce qui était contrôlé par questionnaire). Les situations étaient les suivantes : jour sans programme vidéo [aucune stimulation sensorielle extérieure (Jour-Sans)] ; jour avec programme vidéo inintéressant [vidéo sur l'architecture du musée de Berlin, les Bisounours (Jour-Moins)] ; jour avec programme vidéo intéressant [film choisi parmi 10 (Jour-Plus)] ; nuit sans programme vidéo [aucune stimulation sensorielle extérieure (Nuit-Sans)] ; nuit avec programme vidéo inintéressant [vidéo sur le musée de Berlin, les Bisou-nours (Nuit-Moins)]. Dans chaque situation, les sujets étaient seuls dans une petite pièce (11.6 m^2) aux murs blancs, sans décoration ni meuble (Seul un lit était installé dans la pièce). Le plaisir lié à l'environnement et le désir de quitter la pièce étaient mesurés toutes les dix minutes et les sujets pouvaient sortir dès qu'ils le voulaient. Comme attendu, de jour, les notes hédoniques diminuaient au cours du temps dans les situations Jour-Sans et Jour-Moins mais augmentaient dans la situation Jour-Plus. Les réponses étaient opposées de nuit dans la situation Nuit-Sans. Ces résultats sont représentés sur la Figure 18.

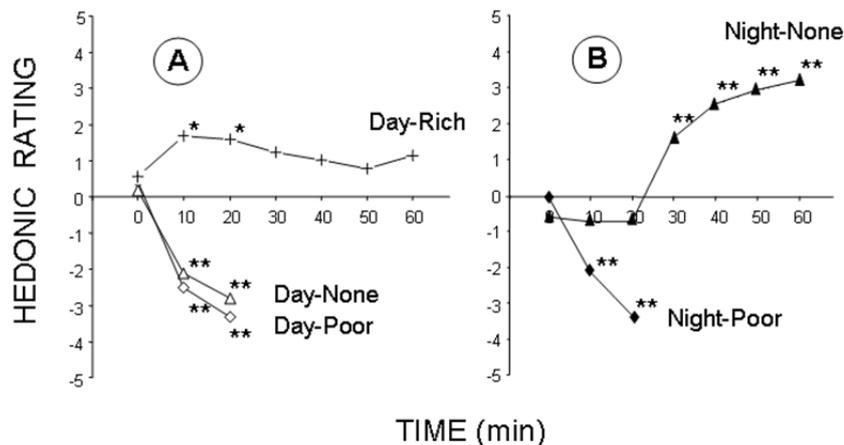


Figure 18 : Evolution du plaisir (évalué par échelles analogiques visuelles) en rapport avec l'environnement dans les trois situations de jour (A) et les deux situations de nuit (B). Les situations différaient par les stimulations visuelles et auditives qui étaient absentes (Day/Night-None), liées à la présentation d'un film vidéo peu intéressant (Day/Night-Poor) ou d'un film intéressant (Day-Rich). La durée maximale du séjour spontané dans la chambre était de 60 minutes. * et ** indiquent des différences significatives ($P < 0.05$ et $P < 0.01$) par rapport aux évaluations initiales.

Les variations de plaisir s'accompagnaient d'un désir de vouloir quitter la pièce lorsque le plaisir diminuait ou de rester dans la pièce lorsque celui-ci augmentait (corrélations significatives). Ces résultats montrent que des sensations issues de l'environnement (stimulations visuelles et auditives en rapport avec la projection ou non d'un programme vidéo) peuvent induire une alliesthésie positive ou négative en fonction de l'état interne (état de fatigue) : l'absence de projection de film est vécue de plus en plus déplaisante le jour mais de plus en plus plaisante la nuit ; un programme déplaisant est toujours vécu comme déplaisant.

III – Discussion

A partir de cette expérience simple il apparaît clairement que l'alliesthésie est un mécanisme induit par de nombreuses sensations (thermiques, olfactives, gustatives, visuelles et auditives). Il apparaît ensuite que l'alliesthésie joue un rôle important dans de nombreuses régulations et/ou comportements.

Parmi les régulations, on distingue des régulations physiologiques (fréquence cardiaque et exercice, sudation et thermolyse, glycémie et régulation énergétique...), des

régulations comportementales (comportement ingestif, thermorégulation...) et des « régulations » culturelles, cognitives ou technologiques anticipatrices (prévoir qu'il va faire froid et en conséquence prendre un pull avant même d'avoir froid, manger parce que c'est l'heure avant d'attendre la manifestation de la faim, prévoir la quantité d'aliments à ingérer du fait de la satiété conditionnée...). Dans ce travail j'ai étudié une régulation de type comportemental. Les résultats mettent en évidence l'existence de l'alliesthésie négative et positive à la suite de stimulations visuelles et auditives puisque ces stimulations sont capables d'induire à elles seules une sensation de plaisir/déplaisir selon l'environnement. Cette sensation hédonique varie au cours du temps : le peu de stimulations visuelles et auditives en rapport avec l'environnement calme (*i.e.* sans programme vidéo) est de plus en plus plaisant avec le temps la nuit (alliesthésie positive) et de plus en plus déplaisant au cours du temps le jour (alliesthésie négative) ; l'environnement riche du point de vue sensoriel (avec programme vidéo) est à l'inverse de plus en plus déplaisant la nuit ainsi que les informations sensorielles peu stimulantes le jour (alliesthésie négative). Il apparaît ensuite que les sensations de plaisir/déplaisir sont bien dépendantes de l'état interne des sujets. En effet, entre le jour et la nuit, l'état interne des sujets varie (comme en atteste la sensation de fatigue). Or cette différence d'état interne induit, pour des stimulations sensorielles identiques, des sensations hédoniques différentes : l'environnement calme est plaisant lorsque les sujets sont fatigués (*i.e.* alliesthésie positive) mais déplaisant lorsque les sujets ne le sont pas (*i.e.* alliesthésie négative) ; l'environnement animé est désagréable lorsque les sujets sont fatigués (*i.e.* alliesthésie négative) mais il est neutre lorsque les sujets sont reposés. Enfin, les sensations hédoniques plaisantes ou déplaisantes ont une utilité car elles induisent un comportement : l'alliesthésie visuelle et auditive positive pousse le sujet à rester dans l'environnement proposé (comme par exemple dans l'environnement calme lorsque le sujet est fatigué) ; inversement l'alliesthésie négative pousse le sujet à changer d'environnement lorsque celui-ci est déplaisant (sortir de la pièce lorsque l'environnement est agité et le sujet fatigué). En résumé, les stimulations visuelles et auditives sont capables d'engendrer des sensations de plaisir variables au cours du temps, variations dont le sens est fonction de l'état interne des sujets, avec une finalité comportementale.

La difficulté à mettre en évidence l'alliesthésie visuelle et auditive est vraisemblablement liée à la faible place attribuée jusqu'alors aux stimulations visuelles et auditives dans les régulations de type comportemental (182). En effet, s'il apparaît évident que les stimulations olfacto-gustatives sont mises en jeu de façon épisodiques pour identifier et reconnaître un aliment (ou une boisson), afin de faire passer cet aliment (cette boisson) du

milieu extérieur dans lequel il se trouve dans le milieu intérieur s'il est utile (ou de le rejeter s'il est inopportun), il en est bien autrement des stimulations visuelles et auditives. Tout d'abord, celles-ci sont continuellement opérantes (*i.e.* continuellement perçues). Elles ont ensuite pour fonction de renseigner l'individu sur le milieu environnant. De ce fait, on peut penser que les stimulations visuelles et auditives ont un rôle majeur pour indiquer à l'individu l'adaptation ou l'inadaptation de la place qu'il occupe (« du milieu intérieur ») par rapport au « milieu extérieur » (environnement utile ou néfaste). En d'autres termes, les stimulations olfacto-gustatives auraient pour rôle de faire entrer ou non quelque chose du milieu extérieur vers le milieu intérieur, alors que les stimulations visuelles ou auditives auraient pour rôle de faire bouger ou non « le milieu intérieur » d'un individu vers un « milieu extérieur » adapté. Une interprétation assez similaire vient d'être très récemment proposée [Il s'agit de modèles conformes à celui de l'alliesthésie permettant de faire correspondre « l'utilité attendue » à « l'évaluation des risques » (229)] et une étude ancienne a observé l'influence des sensations visuelles et auditives dans des situations aversives [Certaines situations visuelles diminueraient les réponses anxiogènes chez le rat (230)]. Illustration de l'interprétation que je formule à partir de ces résultats : qui n'a pas senti en soi un déplaisir croissant voire une impatience non contenue lorsqu'il attend une ou deux heures dans la salle d'attente du médecin, dans une file d'attente de la SNCF ou au restaurant ? Qui n'a pas senti le plaisir d'aller dans une fête, une manifestation populaire ou une soirée puis avoir eu envie de s'en échapper au bout d'un moment dans un état intense de saturation ? Qui n'a pas senti l'énervement progressif et l'envie de quitter la salle de cinéma devant un film exaspérant ou une ambiance agressive, inhospitalière voire dangereuse ou menaçante ? Je pense que ce déplaisir croissant lié aux stimulations sensorielles issues de l'environnement relève de l'alliesthésie négative et qu'à l'inverse, un environnement stimulant attrayant, favorable, rassurant ou reposant peut engendrer un plaisir croissant (alliesthésie positive) correspondant à une situation adaptée aux besoins du sujet.

Dès lors, on peut se demander si l'association de stimulations sensorielles variées ne pourraient pas s'additionner (se renforcer) ou s'atténuer (s'inhiber) pour conduire à une alliesthésie négative ou positive supérieure ou inférieure à celle qui est induite par les seules stimulations visuelles ou auditives. Ceci souligne l'importance du rôle du plaisir dans les régulations (182, 231, 232). D'autre part, il est évident qu'on ne peut pas faire abstraction de l'importance du cognitif, de l'acquis, du culturel, de l'expérience, de l'affect et du tempérament, dans la genèse de l'alliesthésie liée aux stimulations sensorielles visuelles et auditives.

A la suite de ce travail, on peut s'interroger sur de nombreux points. Par exemple, quelle est la localisation et la nature des centres conduisant à l'alliesthésie ? (Des études avec IRM fonctionnelle pourraient être proposées) Quels sont les mécanismes cérébraux impliqués (circuits et médiateurs tels la dopamine et les opiacés endogènes). Existe-t-il des différences d'alliesthésie selon les caractères phénotypiques (tempérament hyperactif, apathique) ou génotypiques des personnes ? Y a-t-il des altérations de ces mécanismes lors de certains dérèglements (conduites addictives, états pathologiques tels que la dépression, l'anorexie ou les phobies) ?

CHAPITRE 4 :

Privation de sommeil et prise alimentaire

Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men.

Brondel L, Romer M, Nougues P, Touyarou P, Davenne D. *Am J Clin Nutr.* 2010, 91(6):1550-9.

I - Introduction

Le manque de sommeil fait-il grossir ? C'est la question que l'on peut se poser face à la progression rapide de l'obésité dans les pays occidentaux de façon simultanée à la réduction du temps alloué au sommeil. La vie moderne impose parfois des journées de plus en plus longues : on se couche de plus en plus tard et on se lève de plus en plus tôt pour faire toutes ses activités. Par exemple, aux Etats-Unis, la durée moyenne du sommeil quotidien a été réduite de près de deux heures entre les années 1960 et aujourd'hui (233, 234) et dans le même temps au Japon, d'environ trois quarts d'heure (235). En France, une personne sur trois âgée de 18 à 55 ans dormirait moins de six heures par jour d'après une enquête réalisée en 2009 sur 1000 personnes (236). En parallèle, le taux de personnes obèses dans le monde a doublé en moins de 30 ans et le nombre de personnes diabétiques a augmenté de façon alarmante (237). La France compte plus de 5,3 millions de personnes adultes obèses et de 14,4 millions de personnes en surpoids ; 19% des enfants français sont touchés par le surpoids ou l'obésité (238).

En 2008 (alors que je programmais l'étude), une trentaine d'études épidémiologiques établissait un lien entre une courte durée de sommeil (généralement moins de six heures par nuit pour les adultes et moins de dix heures pour les enfants) et l'augmentation de l'indice de masse corporelle ou de l'obésité [Les individus les plus gros avaient tendance à dormir peu (239-241)]. Actuellement, soixante-cinq études épidémiologiques (transversales et longitudinales) ont été menées dans différents pays et sur de larges populations ; elles retrouvent pour la plupart cette association (242). Deux méta-analyses la confirment (243, 244). A titre d'exemple en France, une étude a observé l'existence d'une corrélation poids/durée du sommeil chez des femmes dans une population de 3127 personnes (245) et une autre un risque d'obésité multiplié par 4.9 chez des enfants de cinq ans peu dormeurs (246). A noter que plusieurs études épidémiologiques [revues (242, 247)] ont également noté une association entre courte durée de sommeil et augmentation du risque de diabète de type 2, pathologie qui apparaît lorsque l'organisme est devenu résistant à l'insuline. D'autre part, le risque de surpoids en fonction de la durée du temps de sommeil n'est pas linéaire ; il s'agit

d'une courbe en forme de U [Les individus en surpoids dorment peu ou beaucoup (248-251). Enfin, les enfants semblent être plus sensibles à la prise de poids que les adultes après privation de sommeil (252-254). Cela dit, les études épidémiologiques ne permettent pas de dire si les corrélations poids/durée du sommeil résultent d'une association fortuite découlant d'un même mécanisme (facteur confondant), pas plus qu'elles ne permettent d'identifier « la cause ou la conséquence » ou d'apprécier les mécanismes. Concernant celui-ci, une diminution du temps de sommeil pourrait entraîner une augmentation de la prise alimentaire et du temps pour manger (255), une diminution des dépenses énergétique (256, 257) ou une combinaison de ces mécanismes (258). Les études expérimentales permettent d'apporter des éléments de réponses.

Le premier travail expérimental chez l'Homme a été réalisé en 1999 (259). Onze hommes âgés d'une vingtaine d'années, en bonne santé, de poids normal et ne souffrant pas de troubles du sommeil ont été suivis en laboratoire pendant seize nuits consécutives. Les trois premières nuits, les volontaires étaient autorisés à dormir huit heures. Les six nuits suivantes, ils étaient soumis à une restriction partielle de sommeil et ne pouvaient dormir que quatre heures. Les sept nuits suivantes, ils pouvaient passer douze heures au lit. Tous recevaient les mêmes repas. Les résultats ont montré qu'après les six nuits de quatre heures de sommeil, les participants avaient une intolérance au glucose et une augmentation de leur cortisolémie en fin de soirée (par baisse de la sensibilité à l'insuline ?). La baisse du temps de sommeil est donc capable d'induire des dérèglements métaboliques (réversibles lors de la phase de récupération). En 2004, la même équipe (260) a recruté douze jeunes adultes en bonne santé, âgés d'une vingtaine d'années pour mesurer les taux sanguins de leptine (hormone satiétogène essentiellement produite par le tissu adipeux) et de ghréline (hormone orexigène essentiellement sécrétée par l'estomac). Les participants étaient autorisés à dormir soit deux nuits de dix heures, soit deux nuits de quatre heures. Dans les deux situations, leur activité physique était similaire et ils étaient nourris par perfusion de glucose afin de recevoir exactement les mêmes apports caloriques (sans quoi les variations de leptine et de ghréline auraient été ininterprétables). Après deux nuits de restriction de sommeil, le taux de leptine diminuait de 18% et celui de ghréline augmentait de 28%. En outre, une augmentation de plus de 20% de la faim et une envie de manger des aliments riches en graisses et en sucre étaient constatées. Le manque de sommeil a donc un effet sur l'appétit et sur deux hormones qui contrôlent celui-ci. Plusieurs études ont confirmé les variations de ghréline (249, 261, 262) et de leptine (249, 263-267) après privation de sommeil [Quelques-unes ne les ont pas retrouvées (268, 269)].

Chez le rat de nombreuses études ont observé une augmentation de la prise alimentaire après privation aiguë ou chronique de sommeil mais quasiment toutes montrent une perte de poids (270-274). La raison de l'amaigrissement, comme avancé par la majorité des auteurs, est liée à l'activation du système adrénérgique du fait du stress. En effet, pour empêcher les rats de dormir, un des modèles les plus couramment utilisés consiste à mettre les animaux sur un radeau flottant à la surface de l'eau. Si le rat s'endort, il tombe. On peut s'imaginer le stress induit par un tel procédé et l'augmentation de la dépense énergétique qui en résulte (273, 275). Chez l'Homme, aucune étude n'avait été réalisée jusqu'alors pour étudier la prise énergétique en relation avec la privation de sommeil. Seules existaient plusieurs indices indiquant que celle-ci pouvait augmenter : les habituels « petits dormeurs » mangent plus souvent que les « gros dormeurs » (276) ; il y a plus de grignotage, d'utilisation excessive de condiments, de prises alimentaires irrégulières et moins de consommation de légumes chez les « petits dormeurs » comparativement aux « normodormeurs » (235, 277) ; la privation de sommeil augmente la sensation d'appétit (260, 261).

La présente étude a évalué l'apport énergétique, la sensation de faim et les préférences alimentaires ainsi qu'une composante de la dépense énergétique (l'activité physique) après une nuit de quatre heures ou une nuit de huit heures. L'étude [Dont le protocole était calqué sur celui de Spiegel et coll. (260)] a été conduite chez 12 hommes normopondéraux, en bonne santé, avec rythme de sommeil régulier.

II – Travail effectué

Après 48 heures d'observation à domicile (pour évaluer l'activité physique, la prise alimentaire spontanée et les habitudes de sommeil), les sujets (22 ± 3 ans ; IMC : $22.3 \pm 1.8 \text{ kg.m}^{-2}$) ont participé à deux situations expérimentales randomisées de 48 heures chacune (278). Il y avait d'abord une période de 8 heures de « contrôle » (pour que les sujets soient dans les mêmes conditions expérimentales en ce qui concerne leur activité physique et leur prise alimentaire) puis la période de sommeil qui durait soit 8 heures (minuit à huit heures) soit 4 heures (deux à six heures), puis 24 heures d'observation. Lors des dernières 24 heures les sujets avaient accès à un petit déjeuner fixe (Ils ne pouvaient que faire varier la quantité ingérée), un déjeuner semi-fixe (buffet composé de 20 aliments) et un goûter puis un dîner libres. La sensation de faim était évaluée toutes les heures et demies ainsi que l'envie de dormir et l'envie de bouger. Les prises alimentaires

des quatre repas étaient mesurées à l'insu des sujets et l'activité physique était enregistrée en continu (actimètre).

Après la nuit de privation de sommeil, l'appétit augmentait avant le petit-déjeuner et le dîner ($P < 0.001$ et $P < 0.05$, Figure 19) ce qui conduisait à une prise alimentaire accrue lors de ces repas ($P < 0.01$ et $P < 0.001$). Au total, les sujets consommaient dans la journée 560 ± 620 kcal de plus (soit 22% de plus, $P < 0.01$) que lorsqu'ils avaient dormi 8 heures avec une consommation plus importante de lipides au dîner ($P < 0.001$). Par ailleurs et bien que l'envie de dormir soit plus élevée après 4 heures de nuit (Figure 19), les sujets avaient une activité physique légèrement augmentée (50 ± 50 kcal, $P > 0.01$).

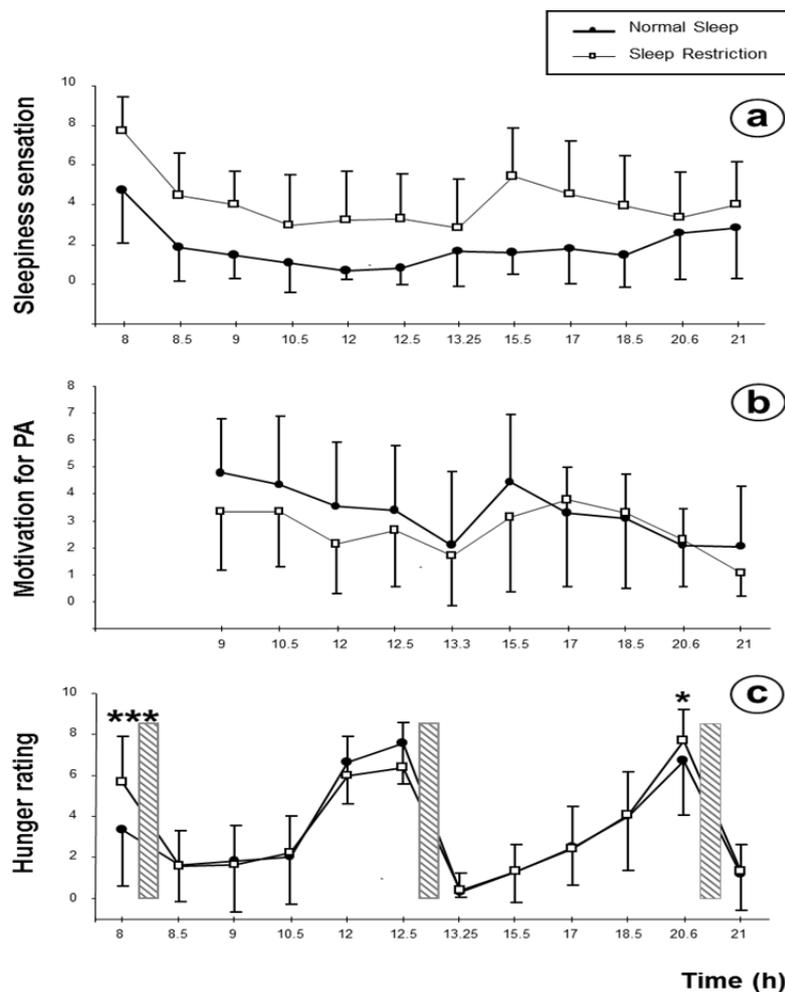


Figure 19 : Evolution au cours du temps de la sensation de somnolence (a), de la motivation à s'engager dans une activité physique (b) et de la sensation de faim (c) après une nuit de sommeil de 8 heures ou de 4 heures. Les valeurs (moyennes \pm SD) ont été mesurées par des échelles visuelles analogiques de 10cm de long. Les barres hachurées représentent les repas. Les ANOVAs pour mesures répétées indiquent une différence significative pour la sensation de somnolence ($P < 0.001$) mais pas pour la motivation à s'engager dans une activité physique. La sensation de faim est plus élevée avant le petit déjeuner ($P < 0.001$) et le dîner ($P < 0.05$) après privation de sommeil.

III – Discussion

Cette étude met en évidence qu'à court terme, la privation de sommeil est susceptible d'augmenter la prise alimentaire et par conséquent d'être un facteur de risque du surpoids et de l'obésité.

Ce résultat s'oppose à deux études parues juste avant celle-ci (Plus précisément elles sont parues lors du processus de publication), mais il s'explique par la méthodologie employée. Dans la première, Schmid et coll. (279) ont étudié quinze hommes normopondéraux pendant deux nuits d'environ 4 heures et deux nuits de 8 heures 15. La prise alimentaire spontanée était mesurée ainsi que les taux de leptine, de ghréline et la dépense énergétique liée à l'activité physique (par actimétrie). La prise alimentaire et les variations hormonales étaient identiques dans les deux situations bien que la prise d'aliments gras soit plus élevée après restriction de sommeil. L'activité physique était réduite ($P < 0.01$) après privation de sommeil. L'analyse des résultats révèle que les sujets étaient en balance énergétique très positive dans les deux situations ($\approx 60\%$ d'après les auteurs) et ce, même dans la situation de sommeil normal (sommeil normal : apports = 4100 ± 290 kcal ; restriction de sommeil : apports = 4000 ± 260 kcal). Dans la deuxième étude, Nedeltcheva et coll. (280) ont étudié onze personnes obèses ($IMC = 26.5 \pm 1.5 \text{ kg.m}^{-2}$) pendant deux fois 14 jours avec des nuits de 5 heures 30 ou des nuits de 8 heures 30. A la fin de chaque période, la prise alimentaire spontanée était mesurée ainsi que les taux de leptine, de ghréline et la dépense énergétique (par eau doublement marquée). Aucune variation significative n'était observée entre les deux situations pour ces paramètres bien que le grignotage soit plus élevé après privation de sommeil ($P < 0.05$). L'analyse des résultats révèle, comme dans l'étude précédente, que les sujets étaient en balance énergétique très positive dans les deux situations (plus de 1000 kcal) et ce, même dans la situation de sommeil normal (sommeil normal : apports = 3400 ± 970 kcal, dépenses = 2400 ± 370 kcal ; restriction de sommeil : apports = 3700 ± 900 kcal, dépenses = 2500 ± 540 kcal). Dans ces études où la prise alimentaire était très élevée par rapport aux dépenses quelle que soit la durée du sommeil, les sujets étaient placés dans des conditions expérimentales artificielles : ils étaient seuls dans une pièce avec accès permanent à des aliments palatables, gratuits, faciles à obtenir (réfrigérateur ou distributeur d'aliments à proximité) et sans activité ni occupation. De ce fait on s'explique aisément que les sujets aient mangé au repos jusqu'à 4000 kcal par jour! On conçoit aisément aussi que l'effet de la durée de sommeil ait été complètement « gommé » par une prise alimentaire démesurée. D'ailleurs, et de façon anecdotique,

l'équipe de Schmid et coll. indique ce biais dans un article paru en 2011 (281), “*A potentially biasing influence of laboratory overeating has been previously observed*”, en parlant de l'article cité plus haut. Quant à Nedelcheva et coll., ils relatent le complément de leurs résultats dans une étude intitulée (282), “*Exposure to recurrent sleep restriction in the setting of high caloric intake and physical inactivity results in increased insulin resistance and reduced glucose tolerance*”. Les résultats de la présente étude sont en revanche en accord à ceux de Bosy-Westphall et coll. (283). Ces auteurs ont observé, après quatre jours de restriction de sommeil (une nuit de 7 heures, deux nuits de 6 heures puis une nuit de 4 heures), une augmentation des apports énergétiques (2500 ± 500 kcal après le sommeil de 7-4 heures *versus* 2100 ± 250 kcal après le sommeil normal) et du poids (+ 400g) chez quatorze femmes dont certaines étaient normo-pondérales et d'autres en surpoids ou obèses. Très récemment, St-Onge et coll. (284) ont également retrouvé l'augmentation de la prise alimentaire avec la privation de sommeil : trente sujets normopondéraux ont eu cinq nuits de sommeil de 4 heures et cinq nuits de sommeil de 9 heures. A la fin de chaque période, la prise alimentaire était mesurée ainsi que la dépense énergétique (par eau doublement marquée). Les sujets consommaient davantage et en particulier plus de gras, après la période de privation de sommeil (2800 ± 600 kcal après le sommeil de 4 heures et 2500 ± 600 kcal après celui de 9 heures). En complément de ces études, il a récemment été observé que la privation totale de sommeil ne faisait pas varier la prise alimentaire au cours d'un opulent buffet en fin d'après-midi dans des conditions de laboratoire (281) mais qu'elle s'associait à une préférence accrue pour le gras, le grignotage et la restauration hors du domicile (285, 286).³

Malgré les deux études aux résultats contradictoires, il existe une concordance entre les études épidémiologiques [revues (242, 287-293)], les observations expérimentales chez l'Homme [sensation de faim (260, 261, 278, 281), prise alimentaire ou grignotage (278, 280, 283-285), variations hormonales (260, 261, 263, 264, 266, 267)] et chez l'animal (270-272). La grande majorité de ces études permet d'établir un lien direct entre privation aiguë ou chronique de sommeil et augmentation de la prise alimentaire ou de l'obésité. En outre, il semble que la privation de sommeil augmente la consommation des aliments riches en énergie (260), en particulier des aliments gras (278, 279, 284, 286) [Ceux-ci représentent les nutriments de réserve ; lors du jeûne ou après

³ A noter que certains auteurs ont observé une augmentation (278, 280, 287), une diminution (279, 281, 288-290) ou une stabilité (280, 284, 291) de la dépense énergétique après privation de sommeil. Il n'y a donc pas de consensus actuel sur le deuxième plateau de la balance énergétique.

perte de poids, la préférence pour les aliments gras augmente chez le rat comme chez l'Homme (294-296)]. D'ailleurs, les personnes qui ont déjà fait l'expérience d'être privés de sommeil l'ont peut-être remarqué : le jour suivant, on a l'impression qu'il faut davantage manger pour rester éveillé, on a envie d'aliments riches en énergie, de snacks... Autre illustration, dans les vols transméridiens où le sommeil est fortement perturbé, les compagnies aériennes servent parfois plusieurs repas en vol et rares sont les passagers qui s'interdisent de tous les ingérer. De façon plus préoccupante, les diététiciennes et les nutritionnistes relatent souvent le problème qu'ils rencontrent avec leurs patients lorsque ceux-ci prennent du poids après instauration d'un travail de nuit avec réduction du sommeil [phénomène fréquent chez les infirmières de nuit (257)]. L'adage « qui dort dîne » (*i.e.* dormir fait passer sa faim) a donc une justification scientifique.⁴

Les mécanismes expliquant les effets délétères du manque de sommeil sur la prise alimentaire ne sont pas encore très bien compris. L'horloge interne [*master clock* (297, 298)] essentiellement réglée par les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus (Figure 20) joue incontestablement un rôle. Ces noyaux, présents chez tous les vertébrés, participent activement aux rythmes circadiens qui interviennent dans tous les aspects physiologiques cycliques (température corporelle, rythme veille/sommeil, prise alimentaire, cortisol plasmatique, prolactine et hormone de croissance, reproduction...). Le fonctionnement de l'horloge suprachiasmatique et sa synchronisation sont essentiellement sous la dépendance de la lumière (l'horloge est essentiellement remise à l'heure par l'alternance lumière/obscurité), mais d'autres facteurs dits « non photiques » tel la prise alimentaire participent à son fonctionnement, directement ou indirectement par le biais d'oscillateurs périphériques [Un certain nombre d'horloges périphériques peuvent être synchronisées et modulées par l'activité des noyaux suprachiasmatiques et *vice versa* ; c'est le cas de la prise des repas qui influe sur des oscillateurs hépatiques (291)]. C'est notamment par le biais de leurs projections sur de nombreuses structures cérébrales déjà évoquées (noyaux arqués, noyau paraventriculaire, aire hypothalamique latérale et hypothalamus dorsomédian, Figure 13) que les noyaux suprachiasmatiques modulent la prise alimentaire (295-297). En outre, des neurones orexigéniques (neuropeptide Y/Agouti-related protein (AgRP) et anorexigéniques (POMC/CART) connectent les noyaux suprachiasmatiques au noyau arqué (299, 300).

⁴ Ce proverbe viendrait du moyen âge où il était indiqué sur les portes des auberges que le voyageur qui voulait y dormir était également contraint... d'y dîner, à moins qu'il ne provienne de l'ancienne pensée "le sommeil nourrit celui qui n'a pas de quoi manger" exprimée par le philosophe grec Ménandre au IV^{ème} siècle avant J.-C. (source Wikipédia).

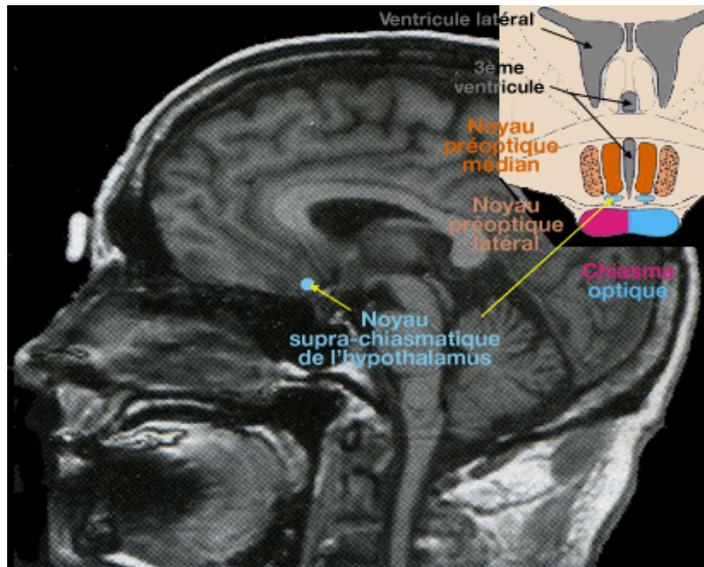


Figure 20 : Les noyaux suprachiasmatiques sont localisés dans la partie dorsale du chiasma optique de part et d'autre du troisième ventricule. Par les voies optiques, ils sont en connexion directe avec les rétines [cellules ganglionnaires à mélanopsine (301)] et sont connectés aux noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus qui eux-mêmes, sont reliés à l'épiphyse. Après activation par la noradrénaline, cette dernière sécrète la mélatonine (302).

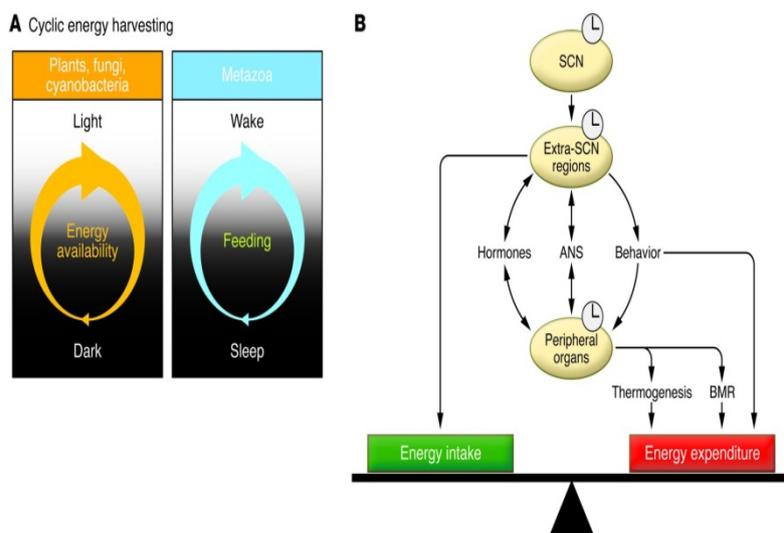


Figure 21 : (A) Chez les plantes, les cyanobactéries et les champignons, l'énergie est disponible durant la période de lumière du cycle lumière/obscurité, alors que chez les métazoaires, l'alternance de périodes d'éveil et de sommeil, étroitement associée avec le cycle lumière/obscurité, influence la rythmicité des cycles comportement alimentaire et métabolisme énergétique. (B) L'horloge interne des noyaux suprachiasmatiques envoie des signaux vers des oscillateurs périphériques qui synchronisent à leur tour les tissus périphériques [via les hormones, le système nerveux autonome (SNA) et les comportements] dans le but de contrôler l'utilisation des substrats énergétiques et d'économiser l'énergie disponible. Les oscillateurs périphériques contrôlent aussi l'homéostasie énergétique en ajustant les dépenses énergétiques [activité locomotrice et métabolisme de base (BMR)]. Grâce à ces mécanismes le cerveau et les horloges périphériques contribuent à la stabilité du poids corporel. Référence (298).

Par conséquent, l'horloge interne (*i.e.* les rythmes circadiens) et des processus homéostatiques régulent à la fois le cycle veille/sommeil et la prise alimentaire ; il existe une interaction entre cycle veille/sommeil et prise alimentaire ; le cycle veille/sommeil et les facteurs nutritionnels peuvent rétroagir sur l'horloge interne (303, 304). Les études chez l'animal ont ainsi montré l'influence de l'alimentation sur le sommeil ou le rythme veille/sommeil : la privation de nourriture s'accompagne d'une réduction du temps de sommeil (305, 306) ; un apport hypocalorique diurne chez le rat peut modifier la synchronisation des noyaux suprachiasmatiques par la lumière [avance de phase (307-309)] ; une alimentation hypercalorique hyperlipidique est susceptible d'avancer la prise alimentaire dans le cycle veille/sommeil ; la prise diurne de l'alimentation peut conduire à l'obésité (310-312). A l'inverse, comme il a été exposé précédemment, la durée de sommeil influence l'alimentation [La privation de sommeil induit de façon quasi constante une hyperphagie chez le rat (270-272)].

De façon très intéressante, des neurones, découverts dans l'hypothalamus latéral et postérieur chez l'animal en 1998 influencent à la fois le cycle veille/sommeil et la prise alimentaire : ils sont impliqués dans le contrôle de la vigilance [Ils la stimulent (313-318)], de l'appétit [Ils augmentent la prise alimentaire (319-321)] et de l'activité motrice [Ils l'augmentent (322-324)]. Ces neurones ont de nombreuses projections dans le cerveau et sécrètent les orexines A et B [ou hypocretin 1 et 2, voir revues (318, 325)]. Or, ces neurones reçoivent des afférences directes des noyaux suprachiasmatiques (318, 326, 327). Ces neurones sont activés par la privation de sommeil, l'hypoglycémie et la ghréline alors qu'ils sont inhibés par la leptine (328, 329). Les neurones sécrétant les orexines A et B pourraient donc jouer un rôle très important dans l'homéostasie énergétique [Figure 22 et revues (291, 292, 298, 304, 322, 328, 330-332)] : soit l'animal dort et ne mange pas, soit il est actif et il est susceptible de manger.

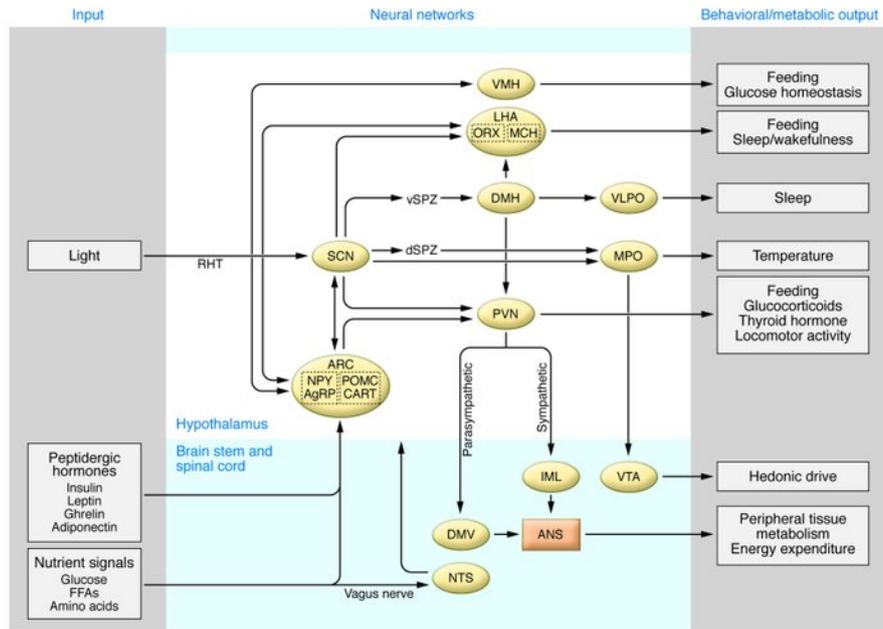


Figure 22 : Schématisation des circuits neuronaux reliant les régions du noyau suprachiasmatique (SCN) et des oscillateurs périphériques participant à l'instauration des cycles circadiens et à l'homéostasie énergétique. Ces structures (SCN et oscillateurs périphériques) reçoivent des informations visuelles. Sont représentés sur le schéma, les noyaux, arqué (ARC), paraventriculaire (PVN), hypothalamique médian (DMH), ventromédian (VMV), latéral (LHA) et l'aire préoptique (VLPO). L'hypothalamus reçoit également des informations métaboliques (hormones peptidiques et substrats métaboliques) qui modulent l'activité du SCN. Ainsi les facteurs de l'environnement (la lumière) et le métabolisme endogène (le métabolisme énergétique) sont intégrés dans le système nerveux central dont la réponse influe sur la rythmicité du sommeil, la thermogenèse, le comportement alimentaire, les sécrétions hormonales et le comportement locomoteur. IML, noyau intermédiolatéral; SNRC, noyau du tractus solitaire. OREX, orexines ; MCH, hormone mélanotrope. Référence (298).

Après cet exposé succinct [Au 25 août 2011 il y a, dans la base de donnée « pubmed », 2467 articles sur les noyaux suprachiasmatiques et 2501 sur les orexines], on peut s'interroger sur la « philosophie » du système en s'appuyant sur le rythme saisonnier de la prise alimentaire et du sommeil des animaux. En effet, plus on s'éloigne de l'équateur, plus l'alternance jour/nuit varie selon les saisons : aux pôles, les jours sont longs en été alors que les nuits le sont en hiver. Or, en été, où les périodes de lumière prédominent, les animaux doivent être vigiles, actifs et se nourrir pour constituer des réserves (Il y a diminution du sommeil et augmentation de la prise alimentaire) alors qu'en hiver, où la période de lumière est courte, les animaux dorment, leurs activités se réduisent pour épargner l'énergie stockée et leurs prises alimentaires se font rares (La durée du sommeil augmente et la prise alimentaire diminue). Cette variation saisonnière du sommeil et de la prise alimentaire en fonction de la durée des jours et des nuits est bien

connue dans de nombreuses espèces animales [marmotte, chien viverrin, écureuil, hamster, chauve-souris, pingouins... (333-341)]. Par suite, on peut se demander si des éléments de ce système ne pourraient pas exister aussi chez l'Homme. J'ai peu d'éléments pour le dire, mais j'aime le croire. D'abord parce que des variations saisonnières de la prise alimentaire ont été observées chez l'Homme [avec une prise alimentaire plus élevée en automne qu'en hiver (342, 343)]. Ensuite, parce que la mélatonine dont la sécrétion varie selon les saisons [Elle affecte le cycle veille/sommeil, la prise alimentaire, les comportements moteurs, la reproduction, la croissance, le camouflage des animaux (344)] est directement sous la dépendance des noyaux suprachiasmatiques. Or la lumière comme la mélatonine peuvent être utilisées séparément ou ensemble dans le traitement des troubles circadiens des personnes voyantes, tels que les décalages du sommeil, le *jet-lag*, le travail posté et la dépression hivernale dans lesquels on observe souvent des modifications simultanées du sommeil et du comportement alimentaire ou du poids (345-348). Enfin, des mutations génétiques de l'horloge interne (gènes *CLOCK*) sont fréquemment retrouvées dans l'obésité chez l'Homme [Et expliquent en partie l'efficacité des traitements amaigrissants (349)]. Pour conforter cette hypothèse, même si elle peut paraître farfelue, j'ai calculé la prise alimentaire de l'équipage de TARA lors de son hivernage en arctique (août 2006 à avril 2007). Comme il n'était pas possible de mesurer la prise alimentaire de chaque équipier, j'ai évalué celle-ci de façon globale à partir des « sorties de stock » consignées quotidiennement. Les résultats se sont avérés être opposés à ceux que j'attendais (l'équipage a plus mangé pendant les nuits polaires où les nuits étaient longues), ce qui, d'après le médecin de bord, pourrait être lié à la relative inactivité de l'équipage à cette période avec plus de temps passé à bord, temps occupé... à manger. Actuellement, il est donc difficile de se prononcer sur l'éventuelle implication de la mélatonine au cours de la privation de sommeil et son rôle dans l'augmentation de la prise alimentaire. Afin d'apporter des éléments de réponse, on pourrait proposer d'étudier les variations de la prise alimentaire et des préférences (notamment pour les aliments gras) après instauration d'un traitement par mélatonine lorsque celui-ci est indiqué pour un trouble du sommeil ou de doser la mélatonine en même temps que serait mesurée la prise alimentaire après privation de sommeil. Il serait également intéressant d'évaluer ces paramètres chez les habituels « petits dormeurs » et les habituels « gros dormeurs ».

En conclusion, la privation de sommeil est un facteur de risque du surpoids et de l'obésité même si les mécanismes ne sont pas tous connus (hormis l'implication de la ghréline et de la leptine). Dans les programmes de prévention de l'excès pondéral, à côté

des recommandations sur l'alimentation et l'activité physique, il faudrait donc ajouter des recommandations sur le sommeil surtout si ces personnes réduisent leur temps de sommeil pour des activités où ils dépensent peu d'énergie comme regarder la télévision [Une étude a observé une association simultanée entre diminution de sommeil, augmentation de l'IMC et temps passé devant la télévision (350)]. Bien évidemment, des études d'intervention sont nécessaires pour conclure au rôle bénéfique du sommeil dans le traitement du surpoids ou de l'obésité (351). Une étude est actuellement en cours associant aux traitements amaigrissants, une augmentation de la durée du sommeil (352) ; une autre a révélé qu'un sommeil insuffisant diminuait les efforts pour maigrir [Après un régime hypocalorique pendant 14 jours les sujets perdaient 55% de moins de graisse et 60 % de plus de muscle lorsqu'ils avaient dormis 5 heures 30, par rapport à la période où ils avaient eu des nuits de 8 heures 30 (353)] ; enfin, une étude vient d'observer que les « petits dormeurs » qui augmentent leur temps de sommeil vont prendre moins de poids en six ans (IMC : $-1.1 \pm 0.36 \text{ kg m}^{-2}$; masse adipeuse : $-2.4 \pm 0.64 \text{ kg}$) que les petits dormeurs conservant un temps de sommeil réduit (354).

CHAPITRE 5 :

Influence de l'état métabolique sur la prise alimentaire

Substrate oxidation influences liking, wanting, macronutrient selection, and consumption of food in humans. Brondel L, Landais L, Romer MA, Holley A, Pénicaud L. *Am J Clin Nutr* 2011;94 775-783.

I - Introduction

Comme de nombreux animaux, l'être humain a besoin de s'adapter à la discontinuité de la prise alimentaire pour répondre aux besoins continus des dépenses énergétiques. De ce fait, l'énergie chimique des aliments doit être stockée en vue de son utilisation ultérieure (périodes sans absorption nutritionnelle). Les formes de stockage sont principalement le glycogène et les triglycérides (Tableau 1). Il ressort qu'il existe une disproportion majeure entre la quantité très faible des réserves glucidiques et celle très importante des réserves lipidiques (355). Vu la faiblesse du stock des glucides et son importance physiologique, certains considèrent que les glucides sont oxydés tant qu'ils sont présents (lorsque les glucides viennent à manquer, les lipides le sont à leur tour) alors que d'autres avancent un contrôle précis de la prise alimentaire par le stock de glucides (lorsque les glucides viennent à manquer, la prise alimentaire est stimulée).

Combustibles	Formes circulantes	Formes de stockage	Principal lieu de stockage	Pourcentage du contenu total en énergie (et équivalent en kcal)	Capacité de stockage	Rôle
Glucides	Glucose	Glycogène	Foie Muscles	1% (1500)	Moins de 24h	Source initiale d'énergie ; indispensable pour le cerveau
Lipides	Acides gras libres	Triglycérides	Tissu adipeux	77% (143000)	Deux mois	Principale réserve ; source d'énergie durant le jeûne
Protides	Acides aminés	Protéines	Muscles	22% (41000)	Stock inutilisable en totalité car des anomalies de structures et de fonctions sont mortelles avant l'épuisement du stock	Source de glucose pour le cerveau pendant le jeûne ; utilisable en dernier recours quand les autres sources énergétiques sont épuisées

Tableau 1 : Réserves énergétiques chez l'Homme. Référence (356).

Pour certains auteurs donc, la hiérarchie régissant l'ordre dans lequel les glucides et les lipides sont oxydés est liée à leurs capacités de stockage relatifs (357, 358) : l'ingestion

de glucides ou de protéines provoque par autorégulation l'augmentation de leurs oxydations avec une suppression de l'oxydation des lipides (359, 360) ; le taux d'oxydation des lipides est presque totalement régi par la présence ou par l'absence des autres macronutriments (356, 361) ; il n'y a pas de lien entre la consommation de graisses et l'oxydation des lipides (362). Ces résultats ont été confirmés en chambre de calorimétrie chez l'Homme (363, 364) et pourraient expliquer certains génotypes d'obésité (365).

Pour d'autres auteurs le statut glucidique représenté par les réserves de glycogène joue un rôle central dans la régulation des apports énergétiques. Trois théories successives ont été avancées pour concilier le faible stock des glucides et le rôle central du glucose dans l'économie du système nerveux central, son utilisation préférentielle dans le métabolisme énergétique, la nécessité d'une relative constance de la glycémie... En 1955, Mayer (366) a suggéré que des glucorécepteurs présents dans le système nerveux central, sensibles au taux d'utilisation du glucose, pouvaient exercer un effet rétroactif négatif sur la prise alimentaire (théorie glucostatique) : lorsque le glucose est oxydé (par conséquent disponible), il inhibe la prise alimentaire alors que, lorsqu'il vient à manquer, il la stimule. Russek en 1971 (367) a soutenu l'existence de récepteurs hépatiques au glucose capables d'informer le système nerveux central de l'état des réserves : lorsque le glucose hépatique diminue, les récepteurs stimulent la prise alimentaire (théorie hépatostatique). Enfin Flatt en 1987 (360) a formulé la théorie selon laquelle les réserves de glycogène jouent un rôle important dans la régulation de la prise alimentaire (théorie glycogénostatique). Le « capteur » du stock de glycogène n'est pas connu mais cette théorie permet d'expliquer à la fois le rôle central du glucose en physiologie mais aussi l'oxydation respective des glucides et des lipides.

Les études chez l'animal (4, 8-12) ont apporté des éléments convaincants sur la validité des trois théories mentionnées ci-dessus (*carbohydrate-based models of feeding*). En revanche, chez l'Homme, les études les plus anciennes, basées sur des manipulations alimentaires (dans le but de faire varier les réserves de glycogène), ont indiqué que de telles manipulations produisaient un effet minime sur les apports énergétiques (364, 368) voire même, un effet nul (363, 369, 370). Récemment toutefois, il a été observé que l'oxydation des glucides prédisait l'apport énergétique ultérieur puisque la balance glucidique des 24 heures, évaluée en chambre calorimétrique, était corrélée négativement avec l'apport énergétique subséquent (371). Toutes les études citées précédemment ont étudié l'influence des stocks de glucose et/ou de l'oxydation des glucides sur l'apport énergétique total. A notre connaissance, seuls Snitker et coll. (368) ont observé l'influence

de ces stocks et de l'oxydation des glucides sur l'autosélection des macronutriments. Ces auteurs n'ont pas noté d'influence de ces paramètres pour la préférence des glucides lorsque ceux-ci viennent à manquer (préférence basée sur les choix alimentaires spontanés). Toutefois, les sujets avaient dans cette étude des apports énergétiques très élevés (environ 200% des apports prédits) ce qui rend l'interprétation des résultats délicate.

En conformité avec les théories glucostatique, hépatostatique et glycogénostatique, on peut s'attendre à ce que le plaisir induit par les glucides (*liking*), l'envie d'en manger (*wanting*) et la sélection des aliments glucidiques au cours d'un repas (choix alimentaires) soient influencés par les stock de glycogène et/ou par l'oxydation du glucose. Plus précisément, on peut s'attendre à ce que, dans un état d'oxydation lipidique préférentiel (ce qui est observé lorsque le stock de glycogène diminue), l'attrance pour les glucides augmente pour reconstituer les réserves glucidiques et qu'inversement, dans un état d'oxydation glucidique préférentiel, l'attrance pour les lipides croît. La présente étude a étudié cette hypothèse chez seize hommes sains normopondérés.

II – Travail effectué

Les sujets (22 ± 3 ans ; IMC : $22.7 \pm 2.5 \text{ kg.m}^{-2}$) ont participé à quatre situations expérimentales randomisées séparées d'une semaine l'une de l'autre (372). Les sujets étaient « poussés » dans un état métabolique glucidique, intermédiaire ou lipidique puisque, d'une part, ils étaient évalués après une nuit de jeûne (au cours duquel le glycogène hépatique diminue) et parce que, d'autre part, ils étaient étudiés après avoir ingéré le matin un fromage blanc, lequel était selon les situations, sucré (par du saccharose ou de l'aspartame) ou gras (par de l'huile végétale ou de l'huile de paraffine non absorbable). Certains des fromages blancs étaient donc hypocaloriques (150 ± 10 kcal) alors que d'autres étaient hypercaloriques (500 ± 10 kcal). L'état métabolique était contrôlé deux heures et vingt minutes après l'ingestion des fromages blancs. La sensation de faim, le plaisir olfactif pour des aliments sucrés ou gras (confiture de fraise, sirop d'érable, mayonnaise et beurre fondu) étaient ensuite évalués. Une collation était ensuite proposée avec quatre types de toasts (avec confiture de fraise, miel, beurre ou crème de fromage gras). Les sujets devaient en manger autant qu'ils le voulaient.

Les résultats ont montré que le plaisir olfactif pour les aliments sucrés (*liking*) était plus faible après les fromages blancs sucrés (-0.36 ± 0.36 versus 0.39 ± 0.4 , $P < 0.01$)

notamment après le fromage blanc sucré par le saccharose et que ce plaisir pour les aliments sucrés était corrélé au quotient respiratoire (Figure 23).

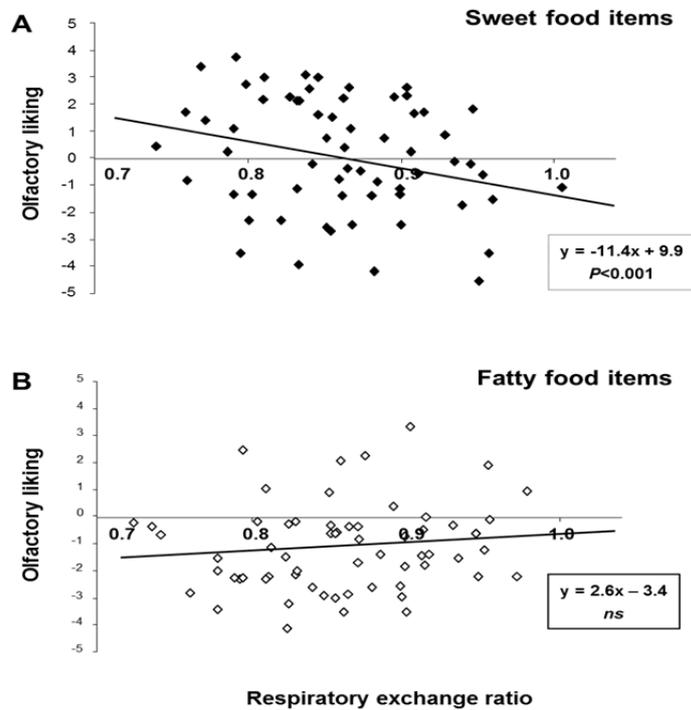


Figure 23 : Corrélation entre le quotient respiratoire (QR - *respiratory exchange ratio*) et le plaisir pour les aliments sucrés (A) ou gras (B). Le QR est corrélé négativement avec le plaisir pour les aliments sucrés ($P < 0.001$) mais pas avec celui des aliments gras (ns). Les lignes représentent les droites de régression.

D'autre part, les sujets mangeaient moins après les fromages blancs hypercaloriques (600 ± 220 kcal *versus* 770 ± 382 kcal, $P < 0.01$) notamment moins de toasts sucrés après le fromage blanc sucré par le saccharose. Cette dernière quantité était corrélée à la dépense énergétique préprandiale mais pas au quotient respiratoire (Figure 24).

Enfin, aucune corrélation entre le plaisir olfactif pour les aliments et les quantités de toasts sélectionnés et mangés n'était observée.

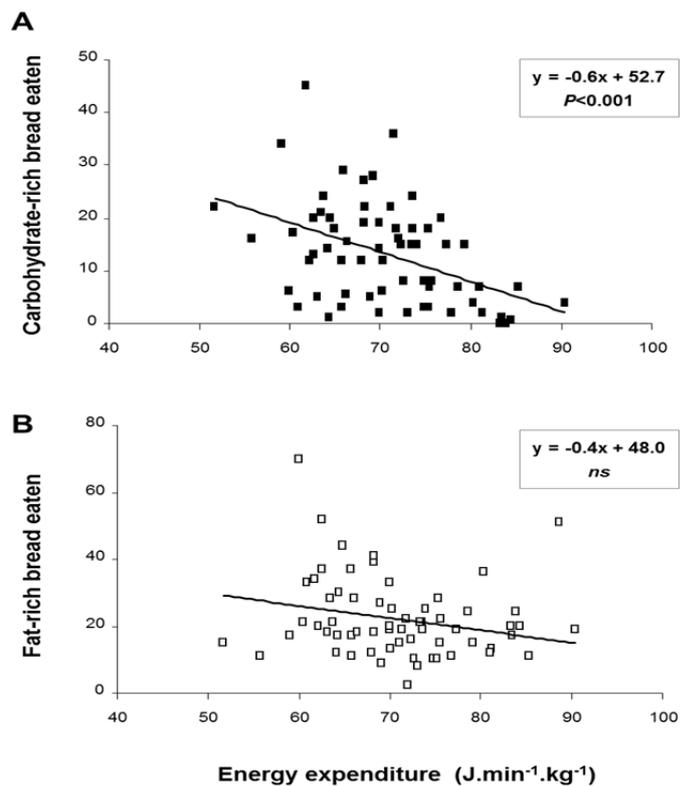


Figure 24 : Corrélations entre la dépense énergétique (EE – *energy expenditure*) mesurée avant la collation et la quantité de toasts riches en glucides (A) ou riches en lipides (B) ingérée ensuite. EE est corrélée négativement avec le nombre de toasts sucrés ($P < 0.001$) mais pas avec celui des toasts gras (*ns*). Les lignes représentent les droites de régression.

III – Discussion

Cette étude met en évidence que, à court terme, l'état métabolique (*i.e.* l'oxydation des nutriments) influence le plaisir olfactif (*liking*) induit par les aliments : en métabolisme lipidique les aliments sucrés sont appréciés alors que les aliments gras sont dépréciés ; en métabolisme glucidique il n'y a pas de préférence particulière pour les aliments sucrés ou gras. Ces résultats apportent des éléments convaincants concernant la validité des théories glucostatique, hépatostatique et glycogénostatique chez l'Homme. D'autre part, ils montrent que la sélection (*wanting*) et la quantité des aliments consommée n'est pas influencée par l'état métabolique : elles sont contrôlées par un facteur interne lié à la dépense énergétique pour les aliments sucrés et un facteur non identifié (hormonal ?) pour les aliments gras. Enfin, il n'a pas été observé de relation entre le plaisir olfactif (*liking*) et la sélection des nutriments (*wanting*). L'ensemble des résultats est résumé sur la Figure 25.

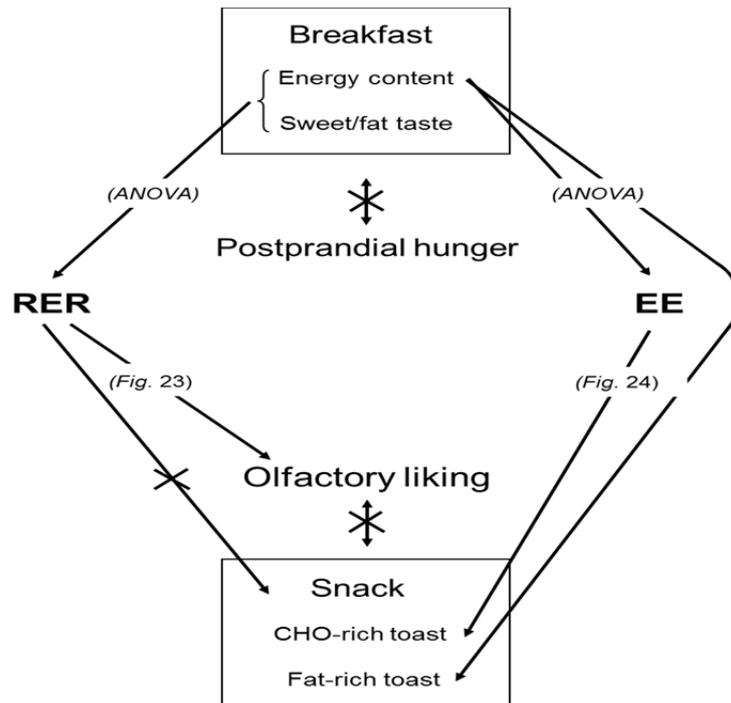


Figure 25 : Synthèse des résultats. Les flèches indiquent des différences significatives entre les sessions (mises en évidence par les analyses de variances pour mesures répétées - ANOVAs) ou l'existence de relations entre les paramètres (notées par un modèle linéaire aléatoire pour mesures répétées). Les flèches barrées montrent l'absence de ces différences ou de ces relations. Quotient respiratoire (RER) ; dépense énergétique (EE).

Pour mieux comprendre les résultats, il convient de préciser à quoi correspondent le plaisir olfactif pour un aliment donné (*liking*) et la sélection des toasts consommés (*wanting*). Le *liking* et le *wanting* (termes conservés dans la suite de la discussion) sont les deux composantes du système de récompense décrit par Berridge (373-375). Le système de récompense (*reward system* ou système de renforcement ou de conditionnement opérant) est un système fondamental, situé dans le cerveau, le long du faisceau médian du télencéphale [Figure 26, (376)].

Ce système existe dans de nombreuses espèces animales (poisson rouge, marsouin, pigeon, rat, chat, singe et Homme) ce qui suggère qu'il existe dans toutes les grandes classes d'animaux, tels les poissons, les oiseaux et les mammifères (371). Chez les mammifères, les structures, les connexions entre les structures, les entrées sensorielles et les sorties motrices ont été conservées au cours de l'évolution (372).

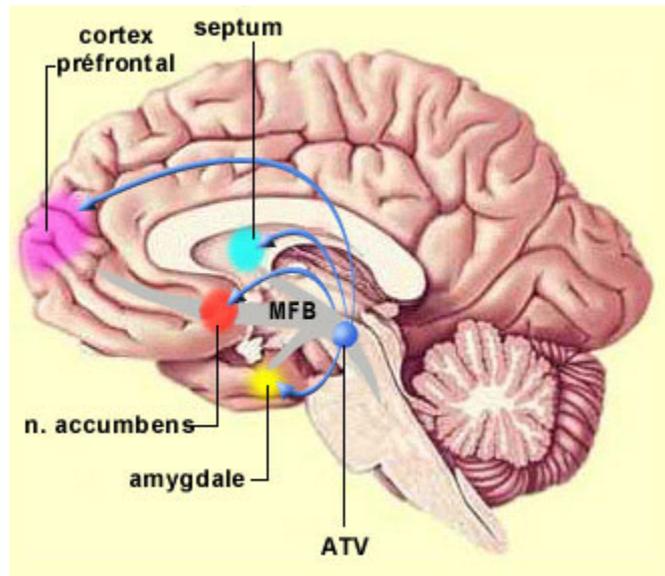


Figure 26 : Les différentes structures du circuit de récompense sont distribuées le long du faisceau médian du télencéphale (MFB) : aire tegmentale ventrale (ATV), amygdale, noyau accumbens, septum et cortex préfrontal. Référence (376).

Le système de récompense est indispensable à la survie (377) car il fournit la motivation nécessaire à la réalisation des actions ou des comportements adaptés (source de plaisir), permettant de préserver l'individu et l'espèce (recherche de nourriture, reproduction, évitement des dangers...). Plus précisément, le système de récompense est constitué par trois composantes : une composante affective (*liking*), correspondant au plaisir induit par les « récompenses » ou au déplaisir provoqué par les « punitions » ; une composante motivationnelle (*wanting*), correspondant à la motivation à obtenir la « récompense » ou à éviter la « punition » ; une composante cognitive (préférence, aversion) correspondant aux apprentissages généralement réalisés par conditionnement (375). Pour illustrer la distinction entre ces trois composantes, l'odeur ou la saveur d'une soupe peut être plaisante le matin (*liking* élevé) sans que la personne ait envie de la consommer (*wanting* faible) alors même que c'est sa soupe préférée (préférence) ; à l'inverse, les épinards peuvent induire un plaisir très modéré (*liking* faible) mais la personne peut avoir envie de les manger si elle est en déplétion énergétique (*wanting* élevé) alors même que cet aliment est habituellement rejeté (aversion). Bien évidemment, les composantes vont généralement dans le même sens : la personne aime le chocolat (*liking* élevé), a envie d'en manger (*wanting* fort) car c'est un de ses aliments préférés (préférence). Les principaux neuromédiateurs impliqués dans le système de récompense sont : les opiacés et les cannabinoïdes endogènes pour la composante affective ; la dopamine pour la composante motivationnelle (375, 378-381). Sans rentrer dans les

détails, certains psychotropes, comme l'alcool ou les opioïdes, agissent directement sur ce système quand ils sont ingérés, inhalés ou injectés et par suite sont à l'origine de certaines dépendances.

D'après les résultats de la présente étude, il ressort que l'état métabolique participe à l'établissement du *liking* : en déplétion glycogénique (évaluée non pas directement mais indirectement par l'oxydation des nutriments), les aliments sucrés sont appréciés alors que les aliments gras ne le sont pas ; en réplétion glycogénique (d'après l'oxydation des nutriments) les aliments sucrés et les aliments gras sont appréciés sans distinction de préférence. En revanche, le *wanting* ne dépend pas de l'état métabolique. Le *wanting* pour les aliments sucrés dépend, au moins en partie d'après les résultats, du métabolisme énergétique. L'influence de la dépense énergétique sur les apports énergétiques a été suggérée par Nicolaïdis dans son hypothèse ischiométrique [selon laquelle l'intensité du métabolisme énergétique contrôle en partie la prise alimentaire (382, 383)]. Dans ce sens, il a été observé chez le rat qu'une augmentation de l'oxydation des nutriments induit une diminution de la prise alimentaire et inversement, qu'une diminution de l'oxydation des nutriments la stimule (384-386). Chez l'Homme, l'influence de la dépense énergétique sur la prise alimentaire a également été observée : la thermogénèse postprandiale est corrélée positivement à la satiété (49, 387-390) ; la balance entre consommation et oxydation des glucides, évaluée en chambre calorimétrique un jour donné, est corrélée négativement avec l'apport énergétique du jour suivant (364) ; une consommation de glucides supérieure à leur oxydation (balance positive) prédit une diminution subséquente des apports énergétiques (371). Ces résultats ainsi que ceux de la présente étude démontrent bien qu'une consommation élevée de glucides conduisant à un taux élevé de leur oxydation peut diminuer la consommation subséquente des glucides [même si certaines études (363, 370) n'arrivent pas à cette conclusion]. D'un autre côté, le *wanting* pour les aliments gras ne dépend ni de l'état métabolique ni de la dépense énergétique. Il dépend de la richesse en lipides du fromage blanc. Plus l'ingestion de lipides était élevée le matin, plus la consommation de toasts gras était réduite lors de la collation. Le mécanisme pouvant expliquer ce résultat n'est pas connu. On peut évoquer l'intensité du métabolisme hépatique puisqu'il a été observé chez le rat et la souris (391, 392), ainsi que chez l'Homme (393, 394), qu'une oxydation hépatique élevée d'acides gras était susceptible de modifier la prise alimentaire. Bien sûr d'autres facteurs comme la nature des lipides ingérés, les mécanismes nerveux ou hormonaux (entérostatine, cholécystokinine, adiponectine A-IV...) ne peuvent être exclus (395, 396).

Dans la présente étude, une dissociation a été observée entre le *liking* et le *wanting* puisqu'aucune corrélation n'a été observée entre ces paramètres. Une telle dissociation a déjà été notée par d'autres auteurs (181, 374, 397-399). Le *liking* correspond à une sensation hédonique alors que le *wanting* reflète une motivation. Or, la motivation à vouloir manger exclusivement soit des aliments gras soit des aliments sucrés est difficile à admettre chez l'Homme qui, quoiqu'il mange et indépendamment de son taux de glycogène hépatique, ingère une alimentation mixte (400). Cet élément explique probablement pourquoi les théories glucostatique, hépatostatique et glycogénostatique sont plus difficiles à mettre en évidence chez l'Homme que chez le rat, à qui on peut proposer de façon caricaturale des régimes hyperglucidiques ou hyperlipidiques. D'autre part, les résultats de la présente étude laissent penser que le *liking* joue essentiellement un rôle dans la sélection des aliments (leur appréciation hédonique et par suite leur choix) alors que le *wanting* joue surtout un rôle dans le contrôle des quantités ingérées. La confirmation de cette hypothèse pourrait être faite après utilisation d'agents pharmacologiques (anti-opiacés, dopamine...). Enfin, dans la plupart des études, la sélection des macronutriments est étudiée à partir des réponses résultant des motivations à manger tel ou tel aliment, c'est-à-dire du *wanting*, ce qui ne reflète qu'une seule des deux composantes du système de récompense. En général donc, le *liking* n'est pas pris en compte dans l'analyse et l'interprétation des résultats alors qu'il semble que ce soit la composante « sensible ».

Se pose ensuite la question de savoir quels facteurs peuvent modifier le *liking* et le *wanting*. Au chapitre II, j'ai indiqué que le comportement alimentaire était dicté par des facteurs périphériques internes (masse adipeuse, afférences nerveuses, facteurs humoro-hormonaux), des signaux centraux (psychologiques, sociaux ou environnementaux) et des facteurs sensoriels exogènes (portion dans l'assiette, palatabilité, variété alimentaire, grignotage, fréquentation régulière des restaurants). Les résultats de la présente étude ne peuvent s'expliquer que par la mise en jeu de facteurs internes, puisque les sujets n'avaient pas conscience d'ingérer du fromage blanc hypo- ou hypercalorique, avec du vrai ou du faux sucre, avec du vrai ou du faux gras, alors que leurs organismes ont bien identifié la nature du fromage blanc au vu des réponses comportementales. Parmi les nombreux facteurs internes (Figure 27), il semble possible d'attribuer au métabolisme hépatique un rôle central.

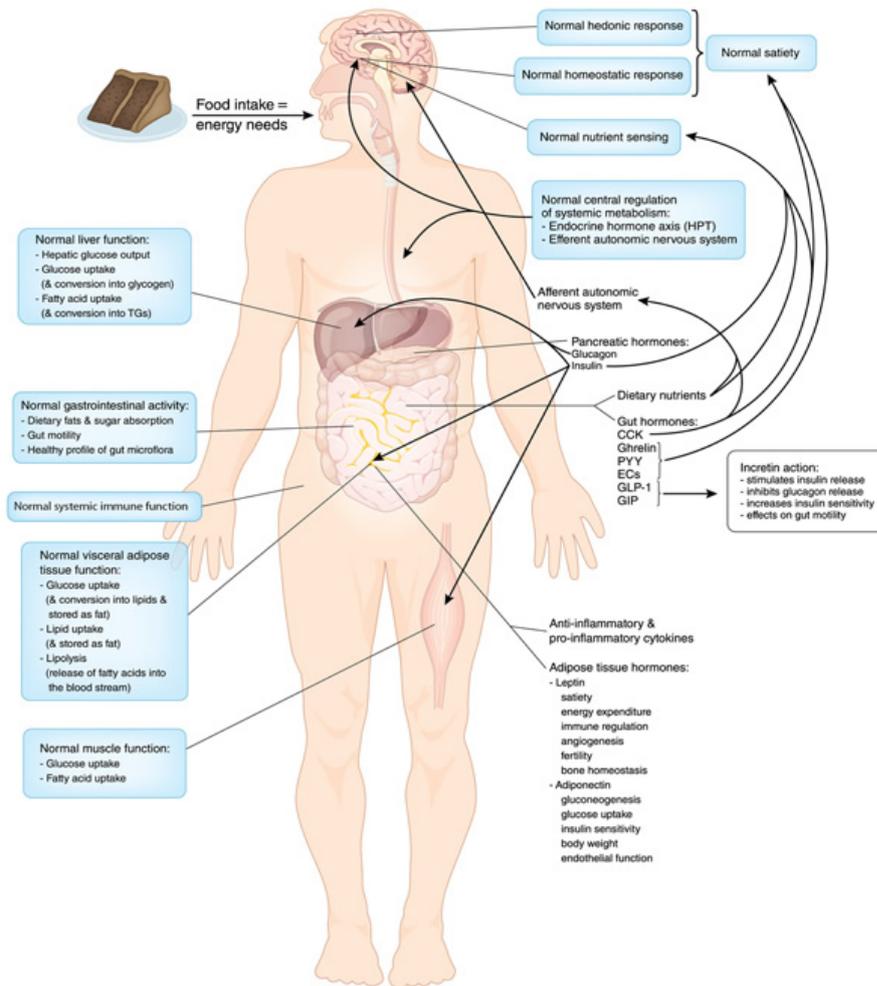


Figure 27 : Principaux organes (avec leurs fonctions et leurs sécrétions) impliqués dans l'homéostasie énergétique chez l'Homme. Référence (401).

En effet, j'ai exposé l'influence du stock hépatique de glycogène dans l'oxydation des substrats (Quand celui-ci diminue l'oxydation lipidique augmente) avec l'influence de ces oxydations sur le *liking*. Russek (367) et Flatt (360) ont fait jouer un rôle central au foie dans leurs théories basées sur un grand nombre d'observations. Le rôle du foie dans le contrôle des ingestats a été de nombreuses fois rapporté (402-404). Enfin, il a été montré que l'oxydation hépatique des acides gras était susceptible d'influencer les apports énergétiques (365, 391-394). D'autres arguments sont apportés par la pathologie : la cirrhose hépatique induit à un stade avancé une augmentation de la dépense énergétique de repos [avec diminution de l'oxydation du glucose par défaut du stockage hépatique du glycogène (405-409)] et diminue dans le même temps les apports énergétiques (409-412). Chez le rat, la cirrhose biliaire (par ligature du canal cholédoque) diminue la prise d'aliments gras (413). Surtout, les personnes atteintes de cirrhose hépatocellulaire ont une

plus faible préférence pour le sucre et un plus faible apport de glucides que des sujets témoins alors que leur oxydation de lipides est plus élevée (414). De plus, la corrélation négative entre l'oxydation de glucides et la préférence pour les aliments peu énergétiques à faible teneur en glucides observée chez les sujets témoins (corrélation tout à fait concordante avec les résultats de la présente étude) n'est pas retrouvée chez les personnes atteintes de cirrhose. Ces résultats laissent penser que les patients atteints de cirrhose hépatocellulaire perdent le contrôle qu'exerce normalement le stock de glycogène hépatique sur la prise alimentaire. A ma connaissance, aucune étude n'a étudié la modification des préférences alimentaires avec l'oxydation des substrats après transplantation hépatique chez les patients atteints de cirrhose. Une telle étude, alors que le foie transplanté est « dé-afférenté », que la sensibilité olfacto-gustative des patients s'améliore (415) et qu'une obésité morbide et un diabète s'installent très fréquemment (416-419), me semble très intéressante... J'y reviendrai dans le chapitre intitulé « projets de recherche ».

Un dernier élément (non discuté dans l'article publié) peut être examiné ici. Il concerne les compensations macronutritionnelle et énergétique. En effet, les sujets mangeaient le matin un fromage blanc hypo ou hypercalorique, sucré ou gras. Or il s'avère que ces sujets ont modifié leurs apports énergétiques et leurs choix macronutritionnels lors de la collation proposée ensuite. La compensation énergétique s'est avérée être incomplète : après les fromages blancs hypocaloriques, bien que les sujets aient davantage mangé, l'apport énergétique total (fromage blanc plus collation) était 24% plus faible que celui qui était calculé après ingestion des fromages blancs hypercaloriques [A noter que cette compensation incomplète aurait pu se poursuivre au repas du soir puisque la sensation de faim après la collation restait plus élevée après les fromages blancs hypocaloriques et qu'une compensation retardée a été observée (420, 421)]. Sur le court terme, des résultats contradictoires ont été rapportés après différentes précharges de contenu énergétique variable : certains ont observé une compensation énergétique absente ou mineure (422-424), d'autres une compensation précise (425-427), mais la plupart des auteurs rapportent une compensation incomplète (387, 428-431). Comme de nombreux facteurs influencent le contrôle des apports énergétiques (432-434), il est bien difficile de dire lequel/lesquels pourrait/pourraient expliquer la discordance des résultats des études précédemment citées. La compensation macronutritionnelle s'est également avérée être incomplète après l'ingestion des fromages blancs sucrés ou gras bien que la consommation des toasts sucrés aient diminuée après les fromages blancs sucrés et que celle des toasts

gras aient diminuée après la consommation des fromages blancs gras. La notion d'une compensation macronutritionnelle n'est pas une notion couramment admise chez l'Homme même si certains auteurs ont suggéré son existence à partir de plusieurs modèles (395, 435-437). En effet, la grande majorité des études n'a pas observé de compensation des macronutriments après des précharges hyperglucidiques ou hyperlipidiques (438-443). La discordance entre les modèles et les études expérimentales pourrait résulter de la difficulté à évaluer comment et dans quelle mesure les compensations physiologiques peuvent influencer l'équilibre des macronutriments : les humains consomment rarement des glucides ou des lipides de façon exclusive dans leurs repas et le choix des macronutriments est rarement laissé libre (Il est imposé par la cuisinière ou le self...). A la suite de la présente étude et en accord avec une étude récente (421), il s'avère néanmoins que des mécanismes de compensation macronutritionnels existent chez l'Homme. Par conséquent, ces mécanismes de compensation soutiennent eux aussi la validité des théories glucostatique, hépatostatique et glycogénostatique (444-446).

En conclusion, la présente étude démontre que l'état métabolique (oxydation des substrats) influence le *liking*. Bien que passée inaperçue, une observation du même type a été observée précédemment dans une étude comparant des personnes porteuse d'une cirrhose hépatocellulaire à des sujets sains (414). Les conséquences pratiques de cette observation me semblent limitées sauf pour les industries agroalimentaires qui cherchent à évaluer l'acceptation de leurs produits. Un jus d'orange sucré peut être apprécié différemment avant et après le repas. Une application me semble toutefois être importante : après greffe de foie, il est très fréquemment observé une obésité morbide. La dé-afférentation hépatique pourrait-elle conduire à la perte d'un capteur (d'une « jauge ») en relation avec le glycogène hépatique et par suite entraîner une suralimentation ? Je serais très intéressé de rechercher des éléments en faveur de cette hypothèse dans le but de pouvoir aider ces malades.

PERSPECTIVES ET PROJETS DE RECHERCHE

A la suite des travaux effectués, un certain nombre de perspectives se dégagent. Je les présenterai successivement. A court terme, je souhaiterai écrire les résultats de plusieurs études déjà réalisées. A moyen terme, je présenterai des expériences concernant la sensorialité et la prise alimentaire en pathologie. Enfin, j'exposerai les perspectives à plus long terme qui résultent à la fois des données de la littérature, de réflexions personnelles et des moyens dont je dispose.

I – Perspectives à court terme

Quatre études devraient conduire dans les mois à venir à des publications⁵. La première a permis de mettre au point le calcul du travail mécanique effectué par des sujets placés dans les chambres de calorimétrie du CSGA (travail en collaboration avec Vincent Gigot). En effet, les planchers des chambres reposent sur des capteurs piézo-électriques (Kistler France, Paris) ce qui permet de mesurer les forces dans les trois dimensions de l'espace. A partir de la mesure de ces forces nous avons calculé le travail mécanique externe (suite à six décompositions de Fourier successives), ce qui représente une gageure car le poids résultant des forces gravitationnelles d'un organisme vivant en mouvement n'est pas constant⁶. Le système, extrêmement sensible, a été validé par un pendule en mouvement puis, avec des sujets sains, par des montées de marches de hauteur variables (le travail mesuré est comparé au travail théorique). Avec la mesure simultanée de la dépense énergétique (par calorimétrie), il a alors été possible d'évaluer le rendement du travail mécanique (égal à 32%, ce qui est cohérent avec les données de la littérature). Le système a ensuite permis de comparer le travail mécanique de sujets sains et de patients atteints de maladie de Parkinson au cours d'un exercice standardisé (*get up and go test*). Le travail, fonction de la corpulence des sujets et de l'intensité des troubles moteurs, est

⁵ Je souhaite aussi terminer la rédaction d'une étude ancienne réalisée en collaboration avec Damien Davenne (article écrit aux trois quarts). Elle concerne l'hypoxie induite par l'exercice constatée chez les athlètes âgés. Vingt-quatre heures de pédalage sur cyclo-ergomètre permettent un retour de la PaO₂ à sa valeur initiale ce qui est en faveur non pas d'un œdème lésionnel induit par l'exercice comme suggéré par certains auteurs mais à des modifications du rapport ventilation/perfusion (les gaz du sang, la ventilation et le débit cardiaque étaient mesurés à intervalle régulier).

⁶ Le poids apparent d'un objet correspond au poids indiqué par un dynamomètre ou par tout autre instrument approprié à la mesure d'une force, quand ce poids n'est pas identique au poids « réel » de l'objet, défini comme la force due à la pesanteur.

plus élevé chez les patients (1.3 fois supérieur) et son rendement est plus faible (2.3 fois inférieur). Bien que non transportable, cet outil est prometteur car il devrait permettre dans le futur d'apprécier au mieux l'activité physique spontanée de personnes atteintes de maladie de Parkinson (plus ou moins tremblantes, hypertoniques et akinétiques). Par suite, il devrait permettre de mieux appréhender les modifications de la balance énergétique (avec les mesures simultanées des apports énergétiques, de la dépense énergétique totale... des choix alimentaires, de la sensorialité et des troubles métaboliques) pour apprécier l'efficacité de certains traitements, comprendre la perte de poids constatée avec l'évolution de la maladie (447) ou la prise de poids souvent notée après électrostimulation (448).

Réalisée en collaboration avec Virginie Van Wymelbeke, la deuxième étude a permis de comparer les apports énergétiques, la dépense énergétique et l'activité motrice (par les plateformes des chambres et par des actimètres pendant la vie libre) de 24 sujets dont 12 étaient maigres (19.5 kg.m^{-2}) et 12 étaient en surpoids (29.9 kg.m^{-2}). La prise alimentaire correspondait soit aux apports énergétiques habituels soit à 70% de ceux-ci (pendant trois jours). Les résultats indiquent que la balance énergétique des sujets était équilibrée après l'alimentation habituelle dans les deux groupes (avec une consommation d'aliments gras plus faible chez les personnes en surpoids), mais que l'activité physique était réduite chez les personnes en surpoids. Il s'agissait de l'activité motrice liée aux petits mouvements fébriles (*fidgiting*). En outre, l'écart-type de l'accélération des mouvements était réduit [Les personnes en surpoids avaient donc des mouvements dont l'exécution était relativement « stéréotypée » comme cela a récemment été décrit (449)]. Les résultats étaient plus probants encore si l'on comparait les sujets gros mangeurs maigres (2830 kcal/jour) aux sujets petits mangeurs gros (1740 kcal/jour). Même si tous les résultats de cette étude n'ont pas été analysés (notamment les résultats après restriction alimentaire), ceux qui l'ont été sont cohérents avec l'étude de Levine et coll. (20) parue dans le journal *Science* en 1999 (Les auteurs ne mesuraient pas le travail mécanique mais l'évaluait d'après des enregistrements vidéo) : des sujets maigres, notamment les sujets gros mangeurs, peuvent avoir une activité physique spontanée, involontaire, fébrile, plus importante que des sujets en surpoids [Il s'agit d'une composante de la dépense énergétique appelée *non exercise physical activity* – NEAT (450)]. Ceci suggère qu'il est souhaitable d'augmenter l'activité physique des sujets en surpoids pour favoriser leur amaigrissement plus que d'imposer un « régime » contraignant. A la suite de cette étude, de nombreux éléments restent à approfondir : quels sont les mécanismes neuro-humoraux impliqués ? Les orexines et la ghréline qui agissent à la fois sur l'activité motrice et la

prise alimentaire jouent-elles un rôle comme cela a été suggéré par certains auteurs (451, 452) ? La NEAT agit-elle comme une « soupape » permettant de brûler les calories ingérées en excès ou inversement, l'augmentation de cette composante est-elle à l'origine de l'augmentation des apports ? Dans le futur, si les chambres de calorimétrie étaient à nouveau utilisées, il semblerait intéressant d'approfondir l'étude de la NEAT en conjonction avec l'étude du comportement alimentaire.

La troisième étude a étudié 300 sujets. Il s'agissait de connaître les mécanismes poussant les personnes à poursuivre leur repas alors qu'elles étaient rassasiées, ainsi que de savoir si les personnes en surpoids avaient plus de facilité que les personnes maigres à dépasser le rassasiement attendu. Au sortir d'un repas (restauration à midi dans la chaîne *Mac Donald*), les sujets étaient abordés. Un questionnaire, avec une centaine de questions renseignées en une vingtaine de minutes par un expérimentateur, concernant le repas consommé, la sensation de faim, les caractéristiques anthropométriques, le niveau socio-culturel, l'attitude vis-à-vis de l'alimentation [test de Stunkard (177)] et l'humeur était complété. Pour remercier les participants, dès les premières questions, un double sundae (≈ 600 g) était offert. Le sundae est un dessert à base de crème glacée qui est surmonté d'une sauce ou d'un sirop, ainsi qu'éventuellement d'éclats de noix de pécan, noisettes ou noix, de pépites de chocolat et de crème fouettée. La quantité de sundae ingérée était mesurée, à l'insu des sujets, à l'issue du questionnaire. Les résultats ont montré que la quantité de sundae ingérée était fonction, d'une part, du plaisir induit par celui-ci mais aussi, d'autre part, d'un mauvais contrôle de la sensation de faim (Les sujets mangeaient beaucoup lors de leur repas, avaient un score de faim élevé d'après le test de Stunkard, avaient encore faim après le repas comme après l'ingestion du sundae). En outre, les statistiques ont mis en évidence six groupes de personnes aux caractéristiques communes (d'où l'absence de corrélation entre IMC et consommation de sundae) : certains sujets maigres mangeaient beaucoup de sundae (*e.g.* étudiants aux revenus modestes ayant toujours faim) alors que d'autres en mangeaient peu (*e.g.* femmes de la trentaine, sportives, attentives à leur poids) ; de même certaines personnes obèses mangeaient beaucoup de sundae (personnes plutôt dépressives mais désinhibées au plan alimentaire avec un niveau social défavorisé) alors que d'autres en mangeaient peu (personnes restreintes, attentives à leurs apports énergétiques). Ces résultats apportent des éléments en faveur d'une « faim/satiété homéostatique » et d'une « faim/satiété hédonique ». Un grand nombre de revues ont discuté l'existence de ces deux systèmes de contrôle de la prise alimentaire (160, 379, 397, 453-458) mais peu d'arguments expérimentaux les ont étudiés

simultanément (459) [en dehors des études basées sur l'imagerie (460-463) et le rôle de la leptine (464), des endocannabinoïdes (465-467) et, chez la souris, de la ghréline (468)]. Dans le futur il semblerait donc intéressant d'étudier ces deux systèmes (faim/satiété homéostatique et hédonique) avec le système de récompense lié à l'alimentation (*liking/wanting*) et les dosages de leptine, ghréline, peptide Y et endocannabinoïdes (469), dans différents phénotypes/génotypes d'obésité (470, 471).

La quatrième étude est en rapport avec l'axe de recherche que je développe actuellement (étude de la sensorialité et de la prise alimentaire en pathologie). Elle a été réalisée en collaboration avec Sophie Meillon et Luc Pénicaud du CSGA, Marie-Claude Brindisi et Bruno Verges du service d'Endocrinologie du CHU de Dijon. Trente patients diabétiques de type 2 (62.3 ans ; IMC : 37.3 kg.m⁻²) ont été étudiés avant et trois mois après l'instauration d'un analogue du GLP-1 (Liraglutide, Victoza[®]) ainsi que trente sujets témoins sans traitement. Le liraglutide est couramment prescrit pour améliorer l'équilibre glycémique des patients diabétiques mais il induit aussi une perte de poids. Outre ses effets sur l'amélioration du diabète (d'après la diminution de l'hémoglobine A1c) et la perte de poids (poids total, masses grasse et maigre mesurées par absorption biphotonique à rayons X), nous avons observé que le Liraglutide induisait une modification du comportement alimentaire et de la sensorialité gustative. En effet, le liraglutide diminue l'appétit et l'envie de manger, les quantités consommées et la sensation de faim avant collation ou, sur le long terme (d'après les relevés alimentaires). Ces modifications pourraient s'expliquer par la diminution du taux de ghréline plasmatique. En outre, le *liking* et le *wanting* pour les aliments gras étaient diminués. Enfin, le traitement modifiait la perception gustative des patients en augmentant leur seuil de sensibilité pour la saveur sucrée (sans modifier la perception des saveurs salée et amer). En outre, par rapport aux sujets témoins, le liraglutide restaurait la sensibilité normale de la saveur sucrée chez les sujets diabétiques (dont le seuil était augmenté avant traitement). Ces résultats démontrent que le liraglutide est bénéfique chez les patients diabétiques de type 2 pour leur équilibre glycémique, leur balance énergétique et la prévention du syndrome métabolique (diminution de l'ingestion des lipides). Dans le futur, il me semble intéressant d'étudier les effets du liraglutide chez les patients en surpoids [Le produit n'a pas encore d'agrément dans cette indication mais il s'est avéré être efficace chez les personnes atteintes de maladie de Willi-Prader (472)] en même temps que l'évaluation de la charge glyco-génique et stéatosique du foie [par résonance magnétique nucléaire (473, 474)] et le bilan lipidique.

II – Perspectives à moyen terme

Depuis l'arrivée de Luc Pénicaud au CSGA puis le récent recrutement de Sophie Meillon, mon désir d'étudier la sensorialité et le comportement alimentaire en pathologie se concrétise. A long terme, avec des moyens supplémentaires, il devrait être possible d'y adjoindre l'étude de la balance énergétique. Ainsi, outre l'étude des effets du liraglutide chez les personnes diabétiques, une étude concernant les personnes en insuffisance rénale chronique (IRC) est en cours d'analyse et une autre, chez des patients atteints de maladie de Crohn, devrait démarrer prochainement.

Les patients en IRC présentent souvent une dénutrition protéino-énergétique qui s'aggrave avec l'évolution de la maladie (475, 476). De plus, le traitement par hémodialyse impose des exigences nutritionnelles extrêmement contraignantes (477). Dans le but d'aider ces patients à bien s'alimenter, j'ai étudié, en collaboration avec Marina Rabec, vingt patients atteints d'IRC immédiatement et 24 heures avant ou après leur hémodialyse, vingt patients atteints d'IRC sans hémodialyse et dix sujets sains. Les groupes étaient appariés pour l'âge et le sexe. L'attitude vis-à-vis de l'alimentation [d'après le test de Stunkard (177)], les habitudes alimentaires, la sensation de faim, le *liking*, le *wanting* et le RSS ont été évalués avant et après une collation constituée de toasts avec beurre et confiture. Les prélèvements sanguins étaient effectués dans le but de doser la ghréline et la leptine. Les résultats révèlent que la sensation de satiété et le RSS apparaissent de façon normale immédiatement après la dialyse (alors que 4.8 ± 3.9 toasts sont consommés) contrairement à ce qui est observé à distance de la dialyse où la satiété et le RSS sont abolis (et que 5.3 ± 4.8 toasts sont consommés). En outre, le *wanting* pour les protéines est plus élevé immédiatement après la dialyse alors que le *liking* pour les aliments sucrés et gras est plus élevé à distance de celle-ci. Par rapport aux sujets témoins, le *wanting* pour les protéines est plus élevé en particulier après dialyse (Les résultats des patients atteints d'IRC sans dialyse ne sont pas encore disponibles de même que le résultat des dosages). Ces résultats préliminaires laissent penser que la sensation de faim et le RSS sont altérés chez les patients atteints d'IRC surtout à distance de la dialyse (mécanismes restaurés après dialyse), que l'attirance pour les protéines est plus forte après dialyse (du fait de l'épuration des produits du catabolisme protéique ?) et que celle des glucides et des lipides est plus importante à distance de la dialyse. Par conséquent, dans le but d'améliorer l'état de nutrition protéino-énergétique des patients en hémodialyse, les résultats suggèrent

d'augmenter l'apport protidique après dialyse et celui des glucides et des lipides à distance de celle-ci. Dès lors que les résultats des taux de ghréline et de leptine seront disponibles et cohérents avec cette hypothèse, on devrait pouvoir proposer une étude interventionnelle pour confirmer l'intérêt d'un tel « régime ».

Dans la maladie de Crohn (maladie inflammatoire chronique du tube digestif dans laquelle des poussées inflammatoires alternent avec des périodes de rémission), la malnutrition est très fréquente. En période de crise, entre 2/3 et 3/4 des patients hospitalisés en sont atteints (478). Certains patients le sont aussi en période de rémission (479, 480). La malnutrition, souvent insidieuse à son début, est essentiellement de type protéino-énergétique (479, 481). Avec Patrick Hillon du service d'Hépatogastro-entérologie du CHU de Dijon, nous souhaiterions étudier pendant et après une poussée de la maladie (étude longitudinale), l'état de nutrition et l'anorexie des personnes atteintes, avec un certain nombre de marqueurs cliniques, métaboliques et biologiques en parallèle avec les performances gustatives et les sensations hédoniques liées aux repas. Il y aura deux périodes de mesures : lors de la première poussée inflammatoire de la maladie et lors de la période de rémission qui suit, c'est-à-dire 8 à 12 semaines après. Lors de chaque période seront évalués : l'état métabolique à jeun (quotient respiratoire), l'état nutritionnel (hémoglobine, albumine, transthyrétine, zinc, calcium, vitamines D et B12), l'état métabolique (cholestérol, AGL, glycémie, leptine, ghréline, adiponectine), l'inflammation (NFS, TNF α , interféron γ , IL1, IL6, CRP, VS), les données anthropométriques (poids et absorption bi-photonique à rayons X), l'état psychologique vis-à-vis de l'alimentation (test de Stunkard), les préférences alimentaires (PrefQuest), les seuils de détection gustatifs de quatre saveurs ainsi que les sensations hédoniques, le *liking*, le *wanting* et les sensations de faim avant et après collation (déjeuner standard en composition avec ingestion *ad libitum*). Les anticorps marqueurs de la maladie (anticorps anti-glycans, anti-*Saccharomyces cerevisiae*, anti-cytoplasme de polynucléaires, anti-laminaribioside, anti-chitobioside, anti-mannobioside, anti-Laminarin et anti-Chitin) seront dosés par l'équipe U 799 du CHU de Lille (Daniel Poulain) et la flore fongique sera étudiée par le laboratoire de Parasitologie du CHU de Dijon (Frédéric Dalle). Il est prévu d'inclure vingt patients à partir d'octobre 2011. Au terme de cette étude, une meilleure connaissance de la sensorialité olfacto-gustative, du plaisir lié à l'alimentation, du désir d'ingérer certains aliments, des préférences alimentaires et du rassasiement devrait permettre d'améliorer la compréhension des mécanismes de l'anorexie en poussée aiguë de la maladie. Les retombées pratiques de cette recherche sont potentiellement importantes pour la prise en

charge des troubles nutritionnels en permettant l'orientation des régimes vers des aliments adaptés aux préférences et/ou aux altérations du goût.

III – Perspectives à long terme

Il est bien difficile de dire ce que je vais faire dans l'avenir d'autant qu'actuellement, chaque projet est mûri, pensé et conduit à plusieurs. Il m'est facile en revanche de dire qu'avec ma formation de médecin, mon expérience de chercheur sur la dépense énergétique et le comportement alimentaire, associée à l'approche de la physiologie « intégrée » que j'ai pu acquérir, je souhaite étudier la sensorialité, le comportement alimentaire et la balance énergétique en pathologie. Je peux ainsi entrevoir plusieurs axes de recherche.

Le premier concerne le rôle du foie dans le contrôle des apports énergétiques et macronutritionnels (avec l'étude séparée des systèmes hédonique et homéostatique) et celui des dépenses. Je souhaiterais ainsi observer les modifications de ces paramètres lors de la stéatose ou de la cirrhose avérée mais plus encore, comme je l'ai exposé, après greffe de foie hépatique puisque celle-ci est souvent suivie d'obésité morbide (482) et de modification de l'oxydation des lipides avec installation d'une stéatose progressive (483). Je souhaiterais alors analyser et comprendre les effets respectifs des différents traitements [corticoïdes, immunosuppresseurs... (416)], des modifications hormonales et de la dé-afférentation hépatique.

Le deuxième axe concerne la nutrition dans le cancer. C'est bien évidemment un vaste sujet que d'appréhender ce qui conduit à l'anorexie et la cachexie dans cette pathologie (484). Je souhaiterais observer le lien éventuel existant entre, les interleukines, l'hypermétabolisme, les altérations des systèmes olfacto-gustatifs, la douleur et le système de récompense lié à la prise alimentaire. Avec Pierre Senesse (nutritionniste en Centre de Cancérologie) je souhaite également étudier si des facteurs (humoraux, cognitifs, digestifs ou nutritionnels) peuvent prédire, après un test de charge, l'intensité des nausées, des vomissements et des malaises digestifs souvent constatés mais de façon plus ou moins importante, après les cures de chimiothérapie. Je souhaiterais enfin évaluer si une période de suralimentation de quelques jours avant chaque cure, suivie d'une mise au repos du tractus digestif (jeûne relatif) après la cure, n'améliorerait pas le confort digestif des patients par rapport à la poursuite de l'alimentation au cours et au décours des cures (J'émet l'hypothèse que les nausées et

vomissements sont « physiologiques » et que rien ne pousse à forcer ce mécanisme de défense, à l'instar du repos habituellement prescrit après une entorse).

Le troisième axe concerne la mise en route d'études interventionnelles. Améliore-t-on l'état nutritionnel des patients atteints d'IRC en hémodialyse avec un « régime dissocié » : apport protéique le jour de la dialyse et des glucides et de lipides le lendemain ? Est-ce que la présentation d'aliments variés améliore l'état nutritionnel des patients atteints de cancer avec anorexie ou d'une façon générale des personnes dénutries ?

A côté de ces trois axes, si des moyens humains m'étaient alloués, je souhaiterais remettre en route les chambres de calorimétrie compte tenu de l'investissement passé à mettre au point l'outil (La prise en charge de douze personnes, évaluées trois fois pendant 48 heures chacune, représente 72 nuits ou 1728 heures passées au CSGA... charge que je ne me sens pas en mesure d'assumer seul). D'autre part, si l'imagerie fonctionnelle était accessible au CSGA, je serais intéressé d'étudier les structures corticales impliquées dans le système de récompense lors des différents projets d'études précédemment exposés.

REFERENCES

1. Neumann R. Experimentelle beiträge zur lehre von dem täglichen nahrungsbedarf des menschen unter besonder berucksichtigung der notwendigen eiweissmenge. Arch Für Hygiene und bakteriologie 1902;45(1):87.
2. Gulick A. A study of weight regulation in the adult human body during over-nutrition. 1922. *Obes Res* 1995;3(5):501-12.
3. Sims EA, Danforth E, Jr., Horton ES, Bray GA, Glennon JA, Salans LB. Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. *Recent Prog Horm Res* 1973;29:457-96.
4. Sims EA, Goldman RF, Gluck CM, Horton ES, Kelleher PC, Rowe DW. Experimental obesity in man. *Trans Assoc Am Physicians* 1968;81:153-70.
5. Apfelbaum M, Bostsarron J, Lacatis D. Effect of caloric restriction and excessive caloric intake on energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 1971;24(12):1405-9.
6. Committee ARoNFS. Household Food Consumption and Expenditure: 1966. With...Estimates for 1967. London: Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, HMSO, 1968.
7. York DA, Morgan JB, Taylor TG. The relationship of dietary induced thermogenesis to metabolic efficiency in man. *Proc Nutr Soc* 1980;39(2):57A.
8. Gurr MI, Mawson R, Rothwell NJ, Stock MJ. Effects of manipulating dietary protein and energy intake on energy balance and thermogenesis in the pig. *J Nutr* 1980;110(3):532-42.
9. Rothwell NJ, Stock MJ. Influence of noradrenaline on blood flow to brown adipose tissue in rats exhibiting diet-induced thermogenesis. *Pflugers Arch* 1981;389(3):237-42.
10. Rothwell NJ, Stock MJ. Effects of feeding a palatable 'cafeteria' diet on energy balance in young and adult lean (+/?) Zucker rats. *Br J Nutr* 1982;47(3):461-71.
11. Rothwell NJ, Stock MJ. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature* 1979;281(5726):31-5.
12. Rothwell NJ, Stock MJ. Intra-strain differences in the response to overfeeding in the rat. *Proc Nutr Soc* 1980;39(1):20A.
13. Bray GA. Regulation of energy balance: studies on genetic, hypothalamic and dietary obesity. *Proc Nutr Soc* 1982;41(2):95-108.
14. Le Magnen J. Body energy balance and food intake: a neuroendocrine regulatory mechanism. *Physiol Rev* 1983;63(1):314-86.
15. Garrow JS, Webster JD. Effects on weight and metabolic rate of obese women of a 3.4 MJ (800 kcal) diet. *Lancet* 1989;1(8652):1429-31.
16. Elliot DL, Goldberg L, Kuehl KS, Bennett WM. Sustained depression of the resting metabolic rate after massive weight loss. *Am J Clin Nutr* 1989;49(1):93-6.
17. Rattan S, Coxon A, Kreitzman S, Lemons A. Maintenance of weight loss with recovery of resting metabolic rate following 8 weeks of very low calorie dieting. *Int J Obes* 1989;13 Suppl 2:189-92.
18. Rosenbaum M, Hirsch J, Gallagher DA, Leibel RL. Long-term persistence of adaptive thermogenesis in subjects who have maintained a reduced body weight. *Am J Clin Nutr* 2008;88(4):906-12.
19. Bray GA, Gray DS. Obesity. Part I--Pathogenesis. *West J Med* 1988;149(4):429-41.
20. Levine JA, Eberhardt NL, Jensen MD. Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science* 1999;283(5399):212-4.
21. Van Wymelbeke V, Gigot V, Nataf L, Rigaud D, Brondel L. Reduction in spontaneous physical activity level in daily life: possible role in human overweightness. *Reprod Nutr Dev* 2005;46:p283.
22. Jequier E. [Thermogenesis induced by nutrients in man: its role in weight regulation]. *J Physiol (Paris)* 1985;80(2):129-40.
23. Jequier E. The influence of nutrient administration on energy expenditure in man. *Clin Nutr* 1986;5(4):181-6.
24. Astrup A, Andersen T, Henriksen O, et al. Impaired glucose-induced thermogenesis in skeletal muscle in obesity. The role of the sympathoadrenal system. *Int J Obes* 1987;11(1):51-66.

25. Astrup A, Bulow J, Christensen NJ, Madsen J, Quaade F. Facultative thermogenesis induced by carbohydrate: a skeletal muscle component mediated by epinephrine. *Am J Physiol* 1986;250(2 Pt 1):E226-9.
26. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293(2):E444-52.
27. Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 2009;360(15):1509-17.
28. Astrup A, Madsen J, Holst JJ, Christensen NJ. The effect of chronic ephedrine treatment on substrate utilization, the sympathoadrenal activity, and energy expenditure during glucose-induced thermogenesis in man. *Metabolism* 1986;35(3):260-5.
29. Bartness TJ, Vaughan CH, Song CK. Sympathetic and sensory innervation of brown adipose tissue. *Int J Obes* 2010;34 Suppl 1:S36-42.
30. Bandini LG, Schoeller DA, Edwards J, Young VR, Oh SH, Dietz WH. Energy expenditure during carbohydrate overfeeding in obese and nonobese adolescents. *Am J Physiol* 1989;256(3 Pt 1):E357-67.
31. Van Gaal L, Mertens I, Vansant G, De Leeuw I. Carbohydrate-induced thermogenesis in obese women. Effect of insulin and catecholamines. *J Endocrinol Invest* 1999;22(2):109-14.
32. Nagai N, Sakane N, Tsuzaki K, Moritani T. UCP1 genetic polymorphism (-3826 A/G) diminishes resting energy expenditure and thermoregulatory sympathetic nervous system activity in young females. *Int J Obes* 2011;35(8):1050-5.
33. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 2009;360(15):1518-25.
34. Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell* 2007;131(2):242-56.
35. Trayhurn P, Jennings G. Nonshivering thermogenesis and the thermogenic capacity of brown fat in fasted and/or refeed mice. *Am J Physiol* 1988;254(1 Pt 2):R11-6.
36. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004;84(1):277-359.
37. Walker HC, Romsos DR. Similar effects of NPY on energy metabolism and on plasma insulin in adrenalectomized ob/ob and lean mice. *Am J Physiol* 1993;264(2 Pt 1):E226-30.
38. Saito M, Minokoshi Y, Shimazu T. Metabolic and sympathetic nerve activities of brown adipose tissue in tube-fed rats. *Am J Physiol* 1989;257(3 Pt 1):E374-8.
39. LeBlanc J, Cabanac M, Samson P. Reduced postprandial heat production with gavage as compared with meal feeding in human subjects. *Am J Physiol* 1984;246(1 Pt 1):E95-101.
40. LeBlanc J, Brondel L. Role of palatability on meal-induced thermogenesis in human subjects. *Am J Physiol* 1985;248(3 Pt 1):E333-6.
41. LeBlanc J, Cabanac M. Cephalic postprandial thermogenesis in human subjects. *Physiol Behav* 1989;46(3):479-82.
42. Brondel L, Fricker J, Fantino M. Postprandial thermogenesis and alimentary sensory stimulation in human subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23(1):34-40.
43. Blondheim SH, Hirt R. Relationship between dietary thermogenesis and bulk of meal. *Isr J Med Sci* 1982;18(9):969-71.
44. Teff KL, Levin BE, Engelman K. Oral sensory stimulation in men: effects on insulin, C-peptide, and catecholamines. *Am J Physiol* 1993;265(6 Pt 2):R1223-30.
45. Calles-Escandon J, Robbins DC. Loss of early phase of insulin release in humans impairs glucose tolerance and blunts thermic effect of glucose. *Diabetes* 1987;36(10):1167-72.
46. Soucy J, Leblanc J. Protein meals and postprandial thermogenesis. *Physiol Behav* 1999;65(4-5):705-9.
47. LeBlanc J, Soucy J. Interactions between postprandial thermogenesis, sensory stimulation of feeding, and hunger. *Am J Physiol* 1996;271(4 Pt 2):R936-40.
48. Hashkes PJ, Gartside PS, Blondheim SH. Effect of food palatability on early (cephalic) phase of diet-induced thermogenesis in nonobese and obese man. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21(7):608-13.

49. Raben A, Christensen NJ, Madsen J, Holst JJ, Astrup A. Decreased postprandial thermogenesis and fat oxidation but increased fullness after a high-fiber meal compared with a low-fiber meal. *Am J Clin Nutr* 1994;59(6):1386-94.
50. De Jonge L, Agoues I, Garrel DR. Decreased thermogenic response to food with intragastric vs. oral feeding. *Am J Physiol* 1991;260(2 Pt 1):E238-42.
51. LeBlanc J, Diamond P, Nadeau A. Thermogenic and hormonal responses to palatable protein and carbohydrate rich food. *Horm Metab Res* 1991;23(7):336-40.
52. Swithers SE, Martin AA, Davidson TL. High-intensity sweeteners and energy balance. *Physiol Behav* 2010;100(1):55-62.
53. Yoshioka M, St-Pierre S, Suzuki M, Tremblay A. Effects of red pepper added to high-fat and high-carbohydrate meals on energy metabolism and substrate utilization in Japanese women. *Br J Nutr* 1998;80(6):503-10.
54. Govindarajan VS, Sathyanarayana MN. Capsicum--production, technology, chemistry, and quality. Part V. Impact on physiology, pharmacology, nutrition, and metabolism; structure, pungency, pain, and desensitization sequences. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1991;29(6):435-74.
55. Prat-Larquemin L, Oppert JM, Bellisle F, Guy-Grand B. Sweet taste of aspartame and sucrose: effects on diet-induced thermogenesis. *Appetite* 2000;34(3):245-51.
56. Weststrate JA, Dopheide T, Robroch L, Deurenberg P, Hautvast JG. Does variation in palatability affect the postprandial response in energy expenditure? *Appetite* 1990;15(3):209-19.
57. Tittelbach TJ, Mattes RD. Effect of orosensory stimulation on postprandial thermogenesis in humans. *Physiol Behav* 2002;75(1-2):71-81.
58. Hill JO, DiGirolamo M, Heymsfield SB. Thermic effect of food after ingested versus tube-delivered meals. *Am J Physiol* 1985;248(3 Pt 1):E370-4.
59. Rothwell NJ, Stock MJ. A paradox in the control of energy intake in the rat. *Nature* 1978;273(5658):146-7.
60. Allard M, Leblanc J. Effects of cold acclimation, cold exposure, and palatability on postprandial thermogenesis in rats. *Int J Obes* 1988;12(2):169-78.
61. Heinrichs SC. Nonexercise muscle tension and behavioral fidgeting are positively correlated with food availability/palatability and body weight in rats. *Physiol Behav* 2003;79(2):199-207.
62. LeBlanc J, Labrie A. A possible role for palatability of the food in diet-induced thermogenesis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21(12):1100-3.
63. Amaro S, Monda M, Pellicano MP, Cioffi LA, de Luca B. Postprandial thermogenesis and conditioned taste aversion or preference. *Physiol Behav* 1994;56(3):463-9.
64. Diamond P, Brondel L, LeBlanc J. Palatability and postprandial thermogenesis in dogs. *Am J Physiol* 1985;248(1 Pt 1):E75-9.
65. Diamond P, LeBlanc J. Hormonal control of postprandial thermogenesis in dogs. *Am J Physiol* 1987;253(5 Pt 1):E521-9.
66. Diamond P, LeBlanc J. Role of autonomic nervous system in postprandial thermogenesis in dogs. *Am J Physiol* 1987;252(6 Pt 1):E719-26.
67. Diamond P, LeBlanc J. A role for insulin in cephalic phase of postprandial thermogenesis in dogs. *Am J Physiol* 1988;254(5 Pt 1):E625-32.
68. Richard D, Picard F. Brown fat biology and thermogenesis. *Front Biosci* 2011;16:1233-60.
69. Enerback S. Human brown adipose tissue. *Cell Metab* 2010;11(4):248-52.
70. Landsberg L. Feast or famine: the sympathetic nervous system response to nutrient intake. *Cell Mol Neurobiol* 2006;26(4-6):497-508.
71. Cannon B, Nedergaard J. Nonshivering thermogenesis and its adequate measurement in metabolic studies. *J Exp Biol* 2011;214(Pt 2):242-53.
72. Sims EA, Danforth E, Jr. Expenditure and storage of energy in man. *J Clin Invest* 1987;79(4):1019-25.
73. Ferrannini E, Galvan AQ, Gastaldelli A, et al. Insulin: new roles for an ancient hormone. *Eur J Clin Invest* 1999;29(10):842-52.
74. Powley TL, Berthoud HR. Diet and cephalic phase insulin responses. *Am J Clin Nutr* 1985;42(5 Suppl):991-1002.

75. Louis-Sylvestre J. Relationship between two stages of prandial insulin release in rats. *Am J Physiol* 1978;235(2):E103-11.
76. Teff KL, Engelman K. Oral sensory stimulation improves glucose tolerance in humans: effects on insulin, C-peptide, and glucagon. *Am J Physiol* 1996;270(6 Pt 2):R1371-9.
77. Power ML, Schulkin J. Anticipatory physiological regulation in feeding biology: cephalic phase responses. *Appetite* 2008;50(2-3):194-206.
78. LeBlanc J, Soucy J, Nadeau A. Early insulin and glucagon responses to different food items. *Horm Metab Res* 1996;28(6):276-9.
79. Brondel L, Vaillant G, Guiguet M, Fantino M. Does insulin play a role in cephalic postprandial thermogenesis in human subjects? Edition ed. In: Ailhaud A, et, al., eds. *Obesity in Europe 91: J. Libbey publ.*, 1992:249-53.
80. Teff K. Nutritional implications of the cephalic-phase reflexes: endocrine responses. *Appetite* 2000;34(2):206-13.
81. Mattes RD. Physiologic responses to sensory stimulation by food: nutritional implications. *J Am Diet Assoc* 1997;97(4):406-13.
82. Thomas DM, Ciesla A, Levine JA, Stevens JG, Martin CK. A mathematical model of weight change with adaptation. *Math Biosci Eng* 2009;6(4):873-87.
83. Kosmiski LA, Bessesen DH, Stotz SA, Koeppel JR, Horton TJ. Short-term overfeeding increases resting energy expenditure in patients with HIV lipodystrophy. *Am J Clin Nutr* 2007;86(4):1009-15.
84. Ukkola O, Tremblay A, Sun G, Chagnon YC, Bouchard C. Genetic variation at the uncoupling protein 1, 2 and 3 loci and the response to long-term overfeeding. *Eur J Clin Nutr* 2001;55(11):1008-15.
85. Novak CM, Levine JA. Central neural and endocrine mechanisms of non-exercise activity thermogenesis and their potential impact on obesity. *J Neuroendocrinol* 2007;19(12):923-40.
86. Schutz Y, Thiebaut D, Acheson KJ, Felber JP, Defronzo RA, Jequier E. Thermogenesis induced by five different intravenous glucose/insulin infusions in healthy young men. *Clin Nutr* 1983;2(2):93-6.
87. Acheson K, Jequier E, Wahren J. Influence of beta-adrenergic blockade on glucose-induced thermogenesis in man. *J Clin Invest* 1983;72(3):981-6.
88. Maljaars J, Peters HP, Masclee AM. Review article: The gastrointestinal tract: neuroendocrine regulation of satiety and food intake. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26 Suppl 2:241-50.
89. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404(6778):661-71.
90. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 2006;443(7109):289-95.
91. McCrory MA, Suen VM, Roberts SB. Biobehavioral influences on energy intake and adult weight gain. *J Nutr* 2002;132(12):3830S-4S.
92. Nisbett RE. Determinants of food intake in obesity. *Science* 1968;159(820):1254-5.
93. Booth DA. The physiology of appetite. *Br Med Bull* 1981;37(2):135-40.
94. Edelman B, Engell D, Bronstein P, Hirsch E. Environmental effects on the intake of overweight and normal-weight men. *Appetite* 1986;7(1):71-83.
95. Rolls BJ, Engell D, Birch LL. Serving portion size influences 5-year-old but not 3-year-old children's food intakes. *J Am Diet Assoc* 2000;100(2):232-4.
96. McCrory MA, Fuss PJ, Saltzman E, Roberts SB. Dietary determinants of energy intake and weight regulation in healthy adults. *J Nutr* 2000;130(2S Suppl):276S-9S.
97. Cross AT, Babicz D, Cushman LF. Snacking patterns among 1,800 adults and children. *J Am Diet Assoc* 1994;94(12):1398-403.
98. Glanz K, Basil M, Maibach E, Goldberg J, Snyder D. Why Americans eat what they do: taste, nutrition, cost, convenience, and weight control concerns as influences on food consumption. *J Am Diet Assoc* 1998;98(10):1118-26.
99. Rogers PJ, Schutz HG. Influence of palatability on subsequent hunger and food intake: a retrospective replication. *Appetite* 1992;19(2):155-6.

100. Hill AJ, Magson LD, Blundell JE. Hunger and palatability: tracking ratings of subjective experience before, during and after the consumption of preferred and less preferred food. *Appetite* 1984;5(4):361-71.
101. Bellisle F, Le Magnen J. The structure of meals in humans: eating and drinking patterns in lean and obese subjects. *Physiol Behav* 1981;27(4):649-58.
102. Rolls BJ, Rowe EA, Rolls ET, Kingston B, Megson A, Gunary R. Variety in a meal enhances food intake in man. *Physiol Behav* 1981;26(2):215-21.
103. Rolls BJ, Rowe EA, Rolls ET. How flavour and appearance affect human feeding. *Proc Nutr Soc* 1982;41(2):109-17.
104. Spiegel TA, Stellar E. Effects of variety on food intake of underweight, normal-weight and overweight women. *Appetite* 1990;15(1):47-61.
105. Berry SL, Beatty WW, Klesges RC. Sensory and social influences on ice cream consumption by males and females in a laboratory setting. *Appetite* 1985;6(1):41-5.
106. Meiselman HL, deGraaf C, Leshner LL. The effects of variety and monotony on food acceptance and intake at a midday meal. *Physiol Behav* 2000;70(1-2):119-25.
107. Rolls BJ, Van Duijvenvoorde PM, Rolls ET. Pleasantness changes and food intake in a varied four-course meal. *Appetite* 1984;5(4):337-48.
108. Zandstra EH, de Graaf C, van Trijp HC. Effects of variety and repeated in-home consumption on product acceptance. *Appetite* 2000;35(2):113-9.
109. Epstein LH, Robinson JL, Temple JL, Roemmich JN, Marusewski AL, Nadbrzuch RL. Variety influences habituation of motivated behavior for food and energy intake in children. *Am J Clin Nutr* 2009;89(3):746-54.
110. Le Magnen J. [Induction of hyperphagia in white rats by changing the mechanism of peripheral satiety.]. *C R Seances Soc Biol Fil* 1956;150(1):32-5.
111. Le Magnen J. [Effects of a plurality of alimentary stimuli on the quantitative determination of ingestion in the white rat]. *Arch Sci Physiol (Paris)* 1960;14:411-9.
112. Rolls BJ, Van Duijvenvoorde PM, Rowe EA. Variety in the diet enhances intake in a meal and contributes to the development of obesity in the rat. *Physiol Behav* 1983;31(1):21-7.
113. Treit D, Spetch ML, Deutsch JA. Variety in the flavor of food enhances eating in the rat: a controlled demonstration. *Physiol Behav* 1983;30(2):207-11.
114. Louis-Sylvestre J, Giachetti I, Le Magnen J. Sensory versus dietary factors in cafeteria-induced overweight. *Physiol Behav* 1984;32(6):901-5.
115. Clifton PG, Burton MJ, Sharp C. Rapid loss of stimulus-specific satiety after consumption of a second food. *Appetite* 1987;9(2):149-56.
116. DiBattista D, Sitzer CA. Dietary variety enhances meal size in golden hamsters. *Physiol Behav* 1994;55(2):381-3.
117. Speakman J, Hambly C, Mitchell S, Krol E. Animal models of obesity. *Obes Rev* 2007;8 Suppl 1:55-61.
118. Mattes RD. Dietary compensation by humans for supplemental energy provided as ethanol or carbohydrate in fluids. *Physiol Behav* 1996;59(1):179-87.
119. Zizza C, Siega-Riz AM, Popkin BM. Significant increase in young adults' snacking between 1977-1978 and 1994-1996 represents a cause for concern! *Prev Med* 2001;32(4):303-10.
120. Basdevant A, Craplet C, Guy-Grand B. Snacking patterns in obese French women. *Appetite* 1993;21(1):17-23.
121. Haveman-Nies A, de Groot LP, van Staveren WA. Snack patterns of older Europeans. *J Am Diet Assoc* 1998;98(11):1297-302.
122. Marmonier C, Chapelot D, Louis-Sylvestre J. Effects of macronutrient content and energy density of snacks consumed in a satiety state on the onset of the next meal. *Appetite* 2000;34(2):161-8.
123. McCrory MA, Fuss PJ, Hays NP, Vinken AG, Greenberg AS, Roberts SB. Overeating in America: association between restaurant food consumption and body fatness in healthy adult men and women ages 19 to 80. *Obes Res* 1999;7(6):564-71.
124. De Castro JM. Socio-cultural determinants of meal size and frequency. *Br J Nutr* 1997;77 Suppl 1:S39-54; discussion S-5.

125. Vinken AG, Bathalon GP, Sawaya AL, Dallal GE, Tucker KL, Roberts SB. Equations for predicting the energy requirements of healthy adults aged 18-81 y. *Am J Clin Nutr* 1999;69(5):920-6.
126. McCrory MA, Fuss PJ, McCallum JE, et al. Dietary variety within food groups: association with energy intake and body fatness in men and women. *Am J Clin Nutr* 1999;69(3):440-7.
127. Rolls BJ, McDermott TM. Effects of age on sensory-specific satiety. *Am J Clin Nutr* 1991;54(6):988-96.
128. Stubbs RJ, Johnstone AM, Mazlan N, Mbaiwa SE, Ferris S. Effect of altering the variety of sensorially distinct foods, of the same macronutrient content, on food intake and body weight in men. *Eur J Clin Nutr* 2001;55(1):19-28.
129. Hollis JH, Henry CJ. Dietary variety and its effect on food intake of elderly adults. *J Hum Nutr Diet* 2007;20(4):345-51.
130. Hays NP, Roberts SB. The anorexia of aging in humans. *Physiol Behav* 2006;88(3):257-66.
131. Pelchat ML, Schaefer S. Dietary monotony and food cravings in young and elderly adults. *Physiol Behav* 2000;68(3):353-9.
132. Roberts SB, Hajduk CL, Howarth NC, Russell R, McCrory MA. Dietary variety predicts low body mass index and inadequate macronutrient and micronutrient intakes in community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60(5):613-21.
133. Yeomans MR. Palatability and the micro-structure of feeding in humans: the appetizer effect. *Appetite* 1996;27(2):119-33.
134. Yeomans MR, Gray RW. Selective effects of naltrexone on food pleasantness and intake. *Physiol Behav* 1996;60(2):439-46.
135. Romer M, Lehrner J, Van Wymelbeke V, Jiang T, Deecke L, Brondel L. Does modification of olfacto-gustatory stimulation diminish sensory-specific satiety in humans? *Physiol Behav* 2006;87(3):469-77.
136. Bell EA, Roe LS, Rolls BJ. Sensory-specific satiety is affected more by volume than by energy content of a liquid food. *Physiol Behav* 2003;78(4-5):593-600.
137. Rolls ET, Rolls JH. Olfactory sensory-specific satiety in humans. *Physiol Behav* 1997;61(3):461-73.
138. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest* 2007;117(1):13-23.
139. Inui A, Asakawa A, Bowers CY, et al. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *Faseb J* 2004;18(3):439-56.
140. Le Magnen J. Hyperphagie provoquée chez le Rat blanc par altération du mécanisme de satiété périphérique. *C R Seances Soc Biol Fil* 1956;150(1):32-5.
141. Le Magnen J. Rôle de l'odeur ajoutée au régime dans la régulation quantitative à court terme de la prise alimentaire chez le rat blanc. *C R Seances Soc Biol Fil* 1956;150(1):136-9.
142. Rolls BJ, Rolls ET, Rowe EA, Sweeney K. Sensory specific satiety in man. *Physiol Behav* 1981;27(1):137-42.
143. Rolls BJ. Sensory-specific satiety. *Nutr Rev* 1986;44(3):93-101.
144. Miller DL, Bell EA, Pelkman CL, Peters JC, Rolls BJ. Effects of dietary fat, nutrition labels, and repeated consumption on sensory-specific satiety. *Physiol Behav* 2000;71(1-2):153-8.
145. Hetherington M, Rolls BJ, Burley VJ. The time course of sensory-specific satiety. *Appetite* 1989;12(1):57-68.
146. Brondel L, Romer M, Van Wymelbeke V, et al. Variety enhances food intake in humans: role of sensory-specific satiety. *Physiol Behav* 2009;97(1):44-51.
147. Maier A, Vickers Z, Jeffrey Inman J. Sensory-specific satiety, its crossovers, and subsequent choice of potato chip flavors. *Appetite* 2007;49(2):419-28.
148. Mok LW. The effect of variety and dietary restraint on food intake in lean young women: a preliminary study. *J Gen Psychol* 2010;137(1):63-83.
149. Nolan LJ, Hetherington MM. The effects of sham feeding-induced sensory specific satiation and food variety on subsequent food intake in humans. *Appetite* 2009;52(3):720-5.
150. Raynor HA, Epstein LH. Dietary variety, energy regulation, and obesity. *Psychol Bull* 2001;127(3):325-41.

151. Remick AK, Polivy J, Pliner P. Internal and external moderators of the effect of variety on food intake. *Psychological Bulletin* 2009;135(3):434-51.
152. McSweeney FK, Swindell S. Behavioral economics and within-session changes in responding. *J Exp Anal Behav* 1999;72(3):355-71.
153. Rolls ET, Sienkiewicz ZJ, Yaxley S. Hunger Modulates the Responses to Gustatory Stimuli of Single Neurons in the Caudolateral Orbitofrontal Cortex of the Macaque Monkey. *The European journal of neuroscience* 1989;1(1):53-60.
154. O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, et al. Sensory-specific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. *Neuroreport* 2000;11(4):893-7.
155. Rolls ET. Taste, olfactory, and food texture processing in the brain, and the control of food intake. *Physiol Behav* 2005;85(1):45-56.
156. Epstein LH, Rodefer JS, Wisniewski L, Caggiula AR. Habituation and dishabituation of human salivary response. *Physiol Behav* 1992;51(5):945-50.
157. Epstein LH, Saad FG, Handley EA, Roemmich JN, Hawk LW, McSweeney FK. Habituation of salivation and motivated responding for food in children. *Appetite* 2003;41(3):283-9.
158. Wisniewski L, Epstein LH, Caggiula AR. Effect of food change on consumption, hedonics, and salivation. *Physiol Behav* 1992;52(1):21-6.
159. Brondel L, Lauraine G, Van Wymelbeke V, Romer M, Schaal B. Alternation between foods within a meal. Influence on satiation and consumption in humans. *Appetite* 2009;53(2):203-9.
160. Sorensen LB, Moller P, Flint A, Martens M, Raben A. Effect of sensory perception of foods on appetite and food intake: a review of studies on humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(10):1152-66.
161. de Graaf C. Sensory responses, food intake and obesity. Edtion ed. In: Mela D, ed. *Food, diet and obesity*. Cambridge, UK: Woodhead publishing Ltd, 2005:137-59.
162. Illius AW, Tolcamp BJ, Yearsley J. The evolution of the control of food intake. *Proc Nutr Soc* 2002;61(4):465-72.
163. Polivy J, Herman CP. An evolutionary perspective on dieting. *Appetite* 2006;47(1):30-5.
164. Davis C. Self-selection of diet by newly weaned infants: an experimental study. *Am J Dis Child* 1928;28(651-679).
165. Davis C. Studies in the self-selection of diet by young children. *J Am Dent Assoc* 1934;21:636-40.
166. Davis C. Results in the self-selection of diets by young children. *Can Med Assoc* 1939;41:257-61.
167. Story M, Brown JE. Do young children instinctively know what to eat? The studies of Clara Davis revisited. *N Engl J Med* 1987;316(2):103-6.
168. Temple JL, Giacomelli AM, Roemmich JN, Epstein LH. Dietary variety impairs habituation in children. *Health Psychol* 2008;27(1 Suppl):S10-9.
169. Raynor HA, Niemeier HM, Wing RR. Effect of limiting snack food variety on long-term sensory-specific satiety and monotony during obesity treatment. *Eat Behav* 2006;7(1):1-14.
170. Guerrieri R, Nederkoorn C, Jansen A. The interaction between impulsivity and a varied food environment: its influence on food intake and overweight. *Int J Obes* 2008;32(4):708-14.
171. Blundell JE, Hill AJ. On the mechanism of action of dexfenfluramine: effect on alliesthesia and appetite motivation in lean and obese subjects. *Clin Neuropharmacol* 1988;11 Suppl 1:S121-34.
172. Epstein LH, Paluch R, Coleman KJ. Differences in salivation to repeated food cues in obese and nonobese women. *Psychosom Med* 1996;58(2):160-4.
173. Epstein LH, Carr KA, Cavanaugh MD, Paluch RA, Bouton ME. Long-term habituation to food in obese and nonobese women. *Am J Clin Nutr* 2011;94(2):371-6.
174. Pliner P, Polivy J, Herman CP, Zakalusny I. Short-term intake of overweight individuals and normal weight dieters and non-dieters with and without choice among a variety of foods. *Appetite* 1980;1(3):203-13.
175. Brondel L, Romer M, Van Wymelbeke V, et al. Sensory-specific satiety with simple foods in humans: no influence of BMI? *Int J Obes* 2007;31(6):987-95.
176. Snoek HM, Huntjens L, Van Gemert LJ, De Graaf C, Weenen H. Sensory-specific satiety in obese and normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 2004;80(4):823-31.

177. Stunkard AJ, Messick S. The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *J Psychosom Res* 1985;29(1):71-83.
178. Cabanac M, Rabe EF. Influence of a monotonous food on body weight regulation in humans. *Physiol Behav* 1976;17(4):675-8.
179. Siegel PS, Pilgrim FJ. The effect of monotony on the acceptance of food. *Am J Psychol* 1958;71(4):756-9.
180. Raynor HA, Wing RR. Effect of limiting snack food variety across days on hedonics and consumption. *Appetite* 2006;46(2):168-76.
181. Hetherington MM, Pirie LM, Nabb S. Stimulus satiation: effects of repeated exposure to foods on pleasantness and intake. *Appetite* 2002;38(1):19-28.
182. Cabanac M. Physiological role of pleasure. *Science* 1971;173(2):1103-7.
183. Cabanac M, Chatonnet J. [Influence of fever on the shivering and polypnea thresholds as a function of central and surface temperatures in dogs]. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D* 1966;262(20):2172-5.
184. Cabanac M. Temperature regulation. *Annu Rev Physiol* 1975;37:415-39.
185. Benzinger TH. Heat regulation: homeostasis of central temperature in man. *Physiol Rev* 1969;49(4):671-759.
186. Cabanac M. [Agreement of cutaneous thermal sensations during fever]. *J Physiol (Paris)* 1968;60 Suppl 2:412.
187. Boulze D, Montastruc P, Cabanac M. Water intake, pleasure and water temperature in humans. *Physiol Behav* 1983;30(1):97-102.
188. Hubbard RW, Sandick BL, Matthew WT, et al. Voluntary dehydration and alliesthesia for water. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology* 1984;57(3):868-73.
189. Cabanac M. *La cinquième influence ou la dialectique du plaisir: Les Presses de l'Université Laval, Québec, 2003.*
190. Cabanac M, Duclaux R. Specificity of internal signals in producing satiety for taste stimuli. *Nature* 1970;227(5261):966-7.
191. Cabanac M, Pruvost M, Fantino M. [Negative alliesthesia for sweet stimuli after varying ingestions of glucose (author's transl)]. *Physiol Behav* 1973;11(3):345-8.
192. Zhao C, Cabanac M. Experimental study of the internal signal of alliesthesia induced by sweet molecules in rats. *Physiol Behav* 1994;55(1):169-73.
193. Laeng B, Berridge KC, Butter CM. Pleasantness of a sweet taste during hunger and satiety: effects of gender and "sweet tooth". *Appetite* 1993;21(3):247-54.
194. Esses VM, Herman CP. Palatability of sucrose before and after glucose ingestion in dieters and nondieters. *Physiol Behav* 1984;32(5):711-5.
195. Cabanac M, Fantino M. Origin of olfacto-gustatory alliesthesia: intestinal sensitivity to carbohydrate concentration? *Physiol Behav* 1977;18(6):1039-45.
196. Guy-Grand B, Sitt MY. [Origin of gustatory alliesthesia: comparison of oral glucose or protein-lipid loads]. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D* 1976;282(8):755-7.
197. Plailly J, Luangraj N, Nicklaus S, Issanchou S, Royet JP, Sulmont-Rosse C. Alliesthesia is greater for odors of fatty foods than of non-fat foods. *Appetite* 2011;57(3):615-22.
198. Jiang T, Soussignan R, Rigaud D, et al. Alliesthesia to food cues: heterogeneity across stimuli and sensory modalities. *Physiol Behav* 2008;95(3):464-70.
199. Scherr S, King KR. Sensory and metabolic feedback in the modulation of taste hedonics. *Physiol Behav* 1982;29(5):827-32.
200. Marceau P, Cabanac M, Frankham PC, et al. Accelerated satiety after duodenal switch. *Surg Obes Relat Dis* 2005;1(4):408-12.
201. Cabanac M, Lafrance L. Duodenal preabsorptive origin of gustatory alliesthesia in rats. *Am J Physiol* 1992;263(5 Pt 2):R1013-7.
202. Mei N. Vagal glucoreceptors in the small intestine of the cat. *J Physiol* 1978;282:485-506.
203. Cabanac M, Zhao C. Postingestive alliesthesia produced by exogenous cholecystokinin and blocked by abdominal vagotomy. *Am J Physiol* 1994;266(2 Pt 2):R633-7.

204. Pruvost M, Duquesnel J, Cabanac M. [Injection of glucose into the superior mesenteric artery in man, absence of negative alliesthesia in response to sweet stimuli (author's transl)]. *Physiol Behav* 1973;11(3):355-8.
205. Briese E, Quijada M. Positive alliesthesia after insulin. *Experientia* 1979;35(8):1058-9.
206. Briese E, Quijada M. Sugar solutions taste better (positive alliesthesia) after insulin [proceedings]. *J Physiol* 1978;285:20P-1P.
207. Cabanac M, Zhao C. Cholecystokinin loses its satiating property in food deprived rats. *Physiol Behav* 1994;56(5):1091-4.
208. Fantino M, Brondel L, Swiergiel AH, Lebec O. Reduction of negative alliesthesia for sweet gustatory stimuli by cyproheptadine, a serotonin antagonist. *Life Sci* 1990;46(19):1381-7.
209. Khazaal Y, Chatton A, Claeys F, Ribordy F, Khan R, Zullino D. Hunger and negative alliesthesia to aspartame and sucrose in patients treated with antipsychotic drugs and controls. *Eat Weight Disord* 2009;14(4):e225-30.
210. Khazaal Y, Chatton A, Claeys F, Ribordy F, Zullino D, Cabanac M. Antipsychotic drug and body weight set-point. *Physiol Behav* 2008;95(1-2):157-60.
211. Melchior JC, Fantino M, Rozen R, Igoin L, Rigaud D, Apfelbaum M. Effects of a low dose of naltrexone on glucose-induced allesthesia and hunger in humans. *Pharmacol Biochem Behav* 1989;32(1):117-21.
212. Soderpalm AH, Hansen S. Alcohol alliesthesia: food restriction increases the palatability of alcohol through a corticosterone-dependent mechanism. *Physiol Behav* 1999;67(3):409-15.
213. Cabanac M, Frankham P. Evidence that transient nicotine lowers the body weight set point. *Physiol Behav* 2002;76(4-5):539-42.
214. Paradis S, Cabanac M, Marceau P, Frankham P. Body weight and satiation after duodenal switch: 2 years later. *Obes Surg* 2007;17(5):631-6.
215. Carr KD, Wolinsky TD. Chronic food restriction and weight loss produce opioid facilitation of perifornical hypothalamic self-stimulation. *Brain Res* 1993;607(1-2):141-8.
216. Cabanac M, Duclaux R. Obesity: absence of satiety aversion to sucrose. *Science* 1970;168(930):496-7.
217. Soussignan R, Schaal B, Marlier L. Olfactory alliesthesia in human neonates: prandial state and stimulus familiarity modulate facial and autonomic responses to milk odors. *Developmental psychobiology* 1999;35(1):3-14.
218. Frankham P, Gosselin C, Cabanac M. Diet induced weight loss accelerates onset of negative alliesthesia in obese women. *BMC Public Health* 2005;5:112-20.
219. Paulus MP, Stein MB. Interoception in anxiety and depression. *Brain Struct Funct* 2010;214(5-6):451-63.
220. Atanasova B, El-Hage W, Chabanet C, Gaillard P, Belzung C, Camus V. Olfactory anhedonia and negative olfactory alliesthesia in depressed patients. *Psychiatry Res* 2010;176(2-3):190-6.
221. Krauchi K, Keller U, Leonhardt G, et al. Accelerated post-glucose glycaemia and altered alliesthesia-test in Seasonal Affective Disorder. *J Affect Disord* 1999;53(1):23-6.
222. Jiang T, Soussignan R, Rigaud D, Schaal B. Pleasure for visual and olfactory stimuli evoking energy-dense foods is decreased in anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 2010;180(1):42-7.
223. Melchior JC, Rigaud D, Colas-Linhart N, Rozen R, Fantino M, Apfelbaum M. Negative allesthesia and decreased endogenous opiate system activity in anorexia nervosa. *Pharmacol Biochem Behav* 1990;35(4):885-8.
224. Paulus MP, Tapert SF, Schulteis G. The role of interoception and alliesthesia in addiction. *Pharmacol Biochem Behav* 2009;94(1):1-7.
225. Cabanac M, Lafrance L. Ingestive/aversive response of rats to sweet stimuli. Influence of glucose, oil, and casein hydrolyzate gastric loads. *Physiol Behav* 1992;51(1):139-43.
226. Cabanac M, Lafrance L. Facial consummatory responses in rats support the ponderostat hypothesis. *Physiol Behav* 1991;50(1):179-83.
227. Cabanac M, Lafrance L. Postingestive alliesthesia: the rat tells the same story. *Physiol Behav* 1990;47(3):539-43.
228. Brondel L, Cabanac M. Alliesthesia in visual and auditory sensations from environmental signals. *Physiol Behav* 2007;91(2-3):196-201.

229. Kim BW, Kennedy DN, Lehar J, et al. Recurrent, robust and scalable patterns underlie human approach and avoidance. *PLoS One* 2010;5(5):e10613.
230. Matysiak J. Exposition of visual stimuli in an aversive situation and self-exposure to light in rats. *Pavlov J Biol Sci* 1978;13(3):151-3.
231. Cabanac M, Leblanc J. Physiological conflict in humans: fatigue vs. cold discomfort. *Am J Physiol* 1983;244(5):R621-8.
232. Cabanac M. Sensory pleasure. *Q Rev Biol* 1979;54(1):1-29.
233. Kripke DF, Simons RN, Garfinkel L, Hammond EC. Short and long sleep and sleeping pills. Is increased mortality associated? *Arch Gen Psychiatry* 1979;36(1):103-16.
234. Gallup. Sleep In America. The Gallup Organization. Princeton, NJ, National Sleep Foundation. 1995:1-78.
235. Imaki M, Hatanaka Y, Ogawa Y, Yoshida Y, Tanada S. An epidemiological study on relationship between the hours of sleep and life style factors in Japanese factory workers. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2002;21(2):115-20.
236. INSV. Enquête « Sommeil et rythme de vie » - INSV/BVA La lettre d'information de l'INSV 2009;1:2-3. Internet: www.institut-sommeil-vigilance.org.
237. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011;377(9765):557-67.
238. de Saint Pol T. L'obésité en France : les écarts entre catégories sociales s'accroissent. Enquête Santé, Insee 2007. Internet: http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=0&ref_id=ip1123#inter2.
239. Knutson KL, Van Cauter E. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2008;1129:287-304.
240. Patel SR, Hu FB. Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(3):643-53.
241. Marshall NS, Glozier N, Grunstein RR. Is sleep duration related to obesity? A critical review of the epidemiological evidence. *Sleep Med Rev* 2008;12(4):289-98.
242. Knutson KL. Sleep duration and cardiometabolic risk: a review of the epidemiologic evidence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24(5):731-43.
243. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep* 2008;31(5):619-26.
244. Chen X, Beydoun MA, Wang Y. Is sleep duration associated with childhood obesity? A systematic review and meta-analysis. *Obesity* 2008;16(2):265-74.
245. Cournot M, Ruidavets JB, Marquie JC, Esquirol Y, Baracat B, Ferrieres J. Environmental factors associated with body mass index in a population of Southern France. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11(4):291-7.
246. Locard E, Mamelle N, Billette A, Miginiac M, Munoz F, Rey S. Risk factors of obesity in a five year old population. Parental versus environmental factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16(10):721-9.
247. Gangwisch JE. Epidemiological evidence for the links between sleep, circadian rhythms and metabolism. *Obes Rev* 2009;10 Suppl 2:37-45.
248. Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, Klauber MR, Marler MR. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(2):131-6.
249. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med* 2004;1(3):e62.
250. Patel SR, Ayas NT, Malhotra MR, et al. A prospective study of sleep duration and mortality risk in women. *Sleep* 2004;27(3):440-4.
251. Adam K. Brain rhythm that correlates with obesity. *Br Med J* 1977;2(6081):234.
252. Danielsen YS, Pallesen S, Stormark KM, Nordhus IH, Bjorvatn B. The relationship between school day sleep duration and body mass index in Norwegian children (aged 10-12). *Int J Pediatr Obes* 2010;5(3):214-20.
253. Agras WS, Hammer LD, McNicholas F, Kraemer HC. Risk factors for childhood overweight: a prospective study from birth to 9.5 years. *J Pediatr* 2004;145(1):20-5.

254. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, et al. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *Bmj* 2005;330(7504):1357.
255. Sivak M. Sleeping more as a way to lose weight. *Obes Rev* 2006;7(3):295-6.
256. Dinges DF, Pack F, Williams K, et al. Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep* 1997;20(4):267-77.
257. Patel SR, Malhotra A, White DP, Gottlieb DJ, Hu FB. Association between reduced sleep and weight gain in women. *Am J Epidemiol* 2006;164(10):947-54.
258. Knutson KL, Spiegel K, Penev P, Van Cauter E. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep medicine reviews* 2007;11(3):163-78.
259. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354(9188):1435-9.
260. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004;141(11):846-50.
261. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Born J, Schultes B. A single night of sleep deprivation increases ghrelin levels and feelings of hunger in normal-weight healthy men. *J Sleep Res* 2008;17(3):331-4.
262. Dzaja A, Dalal MA, Himmerich H, Uhr M, Pollmacher T, Schuld A. Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286(6):E963-7.
263. Spiegel K, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Copinschi G, Penev PD, Van Cauter E. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5762-71.
264. Mullington JM, Chan JL, Van Dongen HP, et al. Sleep loss reduces diurnal rhythm amplitude of leptin in healthy men. *J Neuroendocrinol* 2003;15(9):851-4.
265. Chaput JP, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A. Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: Results from the Quebec family study. *Obesity* 2007;15(1):253-61.
266. Pejovic S, Vgontzas AN, Basta M, et al. Leptin and hunger levels in young healthy adults after one night of sleep loss. *J Sleep Res* 2010;19(4):552-8.
267. Omisade A, Buxton OM, Rusak B. Impact of acute sleep restriction on cortisol and leptin levels in young women. *Physiol Behav* 2010;99(5):651-6.
268. Williams CJ, Hu FB, Patel SR, Mantzoros CS. Sleep duration and snoring in relation to biomarkers of cardiovascular disease risk among women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(5):1233-40.
269. Littman AJ, Vitiello MV, Foster-Schubert K, et al. Sleep, ghrelin, leptin and changes in body weight during a 1-year moderate-intensity physical activity intervention. *Int J Obes* 2007;31(3):466-75.
270. Everson CA, Wehr TA. Nutritional and metabolic adaptations to prolonged sleep deprivation in the rat. *Am J Physiol* 1993;264(2 Pt 2):R376-87.
271. Everson CA, Szabo A. Recurrent restriction of sleep and inadequate recuperation induce both adaptive changes and pathological outcomes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;297(5):R1430-40.
272. Rechtschaffen A, Bergmann BM. Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method. *Behav Brain Res* 1995;69(1-2):55-63.
273. Koban M, Swinson KL. Chronic REM-sleep deprivation of rats elevates metabolic rate and increases UCP1 gene expression in brown adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289(1):E68-74.
274. Hipolide DC, Suchecki D, Pimentel de Carvalho Pinto A, Chiconelli Faria E, Tufik S, Luz J. Paradoxical sleep deprivation and sleep recovery: effects on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, energy balance and body composition of rats. *J Neuroendocrinol* 2006;18(4):231-8.

275. Meerlo P, Sgoifo A, Suchecki D. Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. *Sleep medicine reviews* 2008;12(3):197-210.
276. Hicks RA, McTighe S, Juarez M. Sleep duration and eating behaviors of college students. *Percept Mot Skills* 1986;62(1):25-6.
277. Ohida T, Kamal AM, Uchiyama M, et al. The influence of lifestyle and health status factors on sleep loss among the Japanese general population. *Sleep* 2001;24(3):333-8.
278. Brondel L, Romer MA, Nougues PM, Touyarou P, Davenne D. Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2010;91(6):1550-9.
279. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, et al. Short-term sleep loss decreases physical activity under free-living conditions but does not increase food intake under time-deprived laboratory conditions in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2009;90(6):1476-82.
280. Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Kasza K, Schoeller DA, Penev PD. Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks. *Am J Clin Nutr* 2009;89(1):126-33.
281. Benedict C, Hallschmid M, Lassen A, et al. Acute sleep deprivation reduces energy expenditure in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2011;93(6):1229-36.
282. Nedeltcheva AV, Kessler L, Imperial J, Penev PD. Exposure to recurrent sleep restriction in the setting of high caloric intake and physical inactivity results in increased insulin resistance and reduced glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(9):3242-50.
283. Bosy-Westphal A, Hinrichs S, Jauch-Chara K, et al. Influence of partial sleep deprivation on energy balance and insulin sensitivity in healthy women. *Obes Facts* 2008;1(5):266-73.
284. St-Onge MP, Roberts AL, Chen J, et al. Short sleep duration increases energy intakes but does not change energy expenditure in normal-weight individuals. *Am J Clin Nutr* 2011;94(2):410-6.
285. Nishiura C, Noguchi J, Hashimoto H. Dietary patterns only partially explain the effect of short sleep duration on the incidence of obesity. *Sleep* 2010;33(6):753-7.
286. Weiss A, Xu F, Storer-Isser A, Thomas A, Ievers-Landis CE, Redline S. The association of sleep duration with adolescents' fat and carbohydrate consumption. *Sleep* 2010;33(9):1201-9.
287. Morselli L, Leproult R, Balbo M, Spiegel K. Role of sleep duration in the regulation of glucose metabolism and appetite. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24(5):687-702.
288. Chaput JP, Klingenberg L, Sjodin A. Do all sedentary activities lead to weight gain: sleep does not. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13(6):601-7.
289. Maury E, Ramsey KM, Bass J. Circadian rhythms and metabolic syndrome: from experimental genetics to human disease. *Circ Res* 2010;106(3):447-62.
290. Hart CN, Jelalian E. Shortened sleep duration is associated with pediatric overweight. *Behav Sleep Med* 2008;6(4):251-67.
291. Penev PD. Sleep deprivation and energy metabolism: to sleep, perchance to eat? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14(5):374-81.
292. Vanitallie TB. Sleep and energy balance: Interactive homeostatic systems. *Metabolism* 2006;55(10 Suppl 2):S30-5.
293. Copinschi G. Metabolic and endocrine effects of sleep deprivation. *Essent Psychopharmacol* 2005;6(6):341-7.
294. Tempel DL, Shor-Posner G, Dwyer D, Leibowitz SF. Nocturnal patterns of macronutrient intake in freely feeding and food-deprived rats. *Am J Physiol* 1989;256(2 Pt 2):R541-8.
295. Reed DR, Contreras RJ, Maggio C, Greenwood MR, Rodin J. Weight cycling in female rats increases dietary fat selection and adiposity. *Physiol Behav* 1988;42(4):389-95.
296. Drewnowski A, Holden-Wiltse J. Taste responses and food preferences in obese women: effects of weight cycling. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16(9):639-48.
297. Stephan FK, Nunez AA. Elimination of circadian rhythms in drinking, activity, sleep, and temperature by isolation of the suprachiasmatic nuclei. *Behav Biol* 1977;20(1):1-61.
298. Huang W, Ramsey KM, Marcheva B, Bass J. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *J Clin Invest* 2011;121(6):2133-41.

299. Yi CX, van der Vliet J, Dai J, Yin G, Ru L, Buijs RM. Ventromedial arcuate nucleus communicates peripheral metabolic information to the suprachiasmatic nucleus. *Endocrinology* 2006;147(1):283-94.
300. Saeb-Parsy K, Lombardelli S, Khan FZ, McDowall K, Au-Yong IT, Dyball RE. Neural connections of hypothalamic neuroendocrine nuclei in the rat. *J Neuroendocrinol* 2000;12(7):635-48.
301. Provencio I, Rodriguez IR, Jiang G, Hayes WP, Moreira EF, Rollag MD. A novel human opsin in the inner retina. *J Neurosci* 2000;20(2):600-5.
302. Schomerus C, Korf HW. Mechanisms regulating melatonin synthesis in the mammalian pineal organ. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2005;1057:372-83.
303. Challet E. Sommeil et nutrition : approche chronobiologique par les rythmes hormonaux. *Cah Nutr Diet* 2005;40:137-41.
304. Laposky AD, Bass J, Kohsaka A, Turek FW. Sleep and circadian rhythms: key components in the regulation of energy metabolism. *FEBS Lett* 2008;582(1):142-51.
305. Danguir J, Nicolaidis S. Dependence of sleep on nutrients' availability. *Physiol Behav* 1979;22(4):735-40.
306. Dewasmes G, Duchamp C, Minaire Y. Sleep changes in fasting rats. *Physiol Behav* 1989;46(2):179-84.
307. Challet E, Pevet P, Vivien-Roels B, Malan A. Phase-advanced daily rhythms of melatonin, body temperature, and locomotor activity in food-restricted rats fed during daytime. *J Biol Rhythms* 1997;12(1):65-79.
308. Challet E, Solberg LC, Turek FW. Entrainment in calorie-restricted mice: conflicting zeitgebers and free-running conditions. *Am J Physiol* 1998;274(6 Pt 2):R1751-61.
309. Stephan FK. The "other" circadian system: food as a Zeitgeber. *J Biol Rhythms* 2002;17(4):284-92.
310. Mistlberger RE, Lukman H, Nadeau BG. Circadian rhythms in the Zucker obese rat: assessment and intervention. *Appetite* 1998;30(3):255-67.
311. Fukagawa K, Sakata T, Yoshimatsu H, Fujimoto K, Uchimura K, Asano C. Advance shift of feeding circadian rhythm induced by obesity progression in Zucker rats. *Am J Physiol* 1992;263(6 Pt 2):R1169-75.
312. Jenkins JB, Omori T, Guan Z, Vgontzas AN, Bixler EO, Fang J. Sleep is increased in mice with obesity induced by high-fat food. *Physiol Behav* 2006;87(2):255-62.
313. Taheri S, Zeitzer JM, Mignot E. The role of hypocretins (orexins) in sleep regulation and narcolepsy. *Annu Rev Neurosci* 2002;25:283-313.
314. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999;98(4):437-51.
315. Lin L, Faraco J, Li R, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999;98(3):365-76.
316. Espana RA, Baldo BA, Kelley AE, Berridge CW. Wake-promoting and sleep-suppressing actions of hypocretin (orexin): basal forebrain sites of action. *Neuroscience* 2001;106(4):699-715.
317. Hagan JJ, Leslie RA, Patel S, et al. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(19):10911-6.
318. Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nat Rev Neurosci* 2007;8(3):171-81.
319. Haynes AC, Chapman H, Taylor C, et al. Anorectic, thermogenic and anti-obesity activity of a selective orexin-1 receptor antagonist in ob/ob mice. *Regul Pept* 2002;104(1-3):153-9.
320. Edwards CM, Abusnana S, Sunter D, Murphy KG, Ghatei MA, Bloom SR. The effect of the orexins on food intake: comparison with neuropeptide Y, melanin-concentrating hormone and galanin. *J Endocrinol* 1999;160(3):R7-12.
321. Sakurai T. Orexins and orexin receptors: implication in feeding behavior. *Regul Pept* 1999;85(1):25-30.
322. Saper CB. Staying awake for dinner: hypothalamic integration of sleep, feeding, and circadian rhythms. *Prog Brain Res* 2006;153:243-52.

323. Zhang S, Zeitzer JM, Yoshida Y, et al. Lesions of the suprachiasmatic nucleus eliminate the daily rhythm of hypocretin-1 release. *Sleep* 2004;27(4):619-27.
324. Gerashchenko D, Blanco-Centurion CA, Miller JD, Shiromani PJ. Insomnia following hypocretin2-saporin lesions of the substantia nigra. *Neuroscience* 2006;137(1):29-36.
325. Samson WK, Taylor MM, Ferguson AV. Non-sleep effects of hypocretin/orexin. *Sleep medicine reviews* 2005;9(4):243-52.
326. Abrahamson EE, Leak RK, Moore RY. The suprachiasmatic nucleus projects to posterior hypothalamic arousal systems. *Neuroreport* 2001;12(2):435-40.
327. Yoshida K, McCormack S, Espana RA, Crocker A, Scammell TE. Afferents to the orexin neurons of the rat brain. *J Comp Neurol* 2006;494(5):845-61.
328. Yamanaka A, Beuckmann CT, Willie JT, et al. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron* 2003;38(5):701-13.
329. Sakurai T. Roles of orexin/hypocretin in regulation of sleep/wakefulness and energy homeostasis. *Sleep medicine reviews* 2005;9(4):231-41.
330. Kalsbeek A, Scheer FA, Perreau-Lenz S, et al. Circadian disruption and SCN control of energy metabolism. *FEBS Lett* 2011;585(10):1412-26.
331. Nicolaidis S. Metabolic mechanism of wakefulness (and hunger) and sleep (and satiety): Role of adenosine triphosphate and hypocretin and other peptides. *Metabolism* 2006;55(10 Suppl 2):S24-9.
332. Sutcliffe JG, de Lecea L. The hypocretins: excitatory neuromodulatory peptides for multiple homeostatic systems, including sleep and feeding. *J Neurosci Res* 2000;62(2):161-8.
333. Morgan PJ, Mercer JG. The regulation of body weight: lessons from the seasonal animal. *Proc Nutr Soc* 2001;60(1):127-34.
334. Berger RJ. Slow wave sleep, shallow torpor and hibernation: homologous states of diminished metabolism and body temperature. *Biol Psychol* 1984;19(3-4):305-26.
335. Siegel JM. Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature* 2005;437(7063):1264-71.
336. Freeman DA, Lewis DA, Kauffman AS, Blum RM, Dark J. Reduced leptin concentrations are permissive for display of torpor in Siberian hamsters. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287(1):R97-R103.
337. Nieminen P, Mustonen AM, Asikainen J, Hyvarinen H. Seasonal weight regulation of the raccoon dog (*Nyctereutes procyonoides*): interactions between melatonin, leptin, ghrelin, and growth hormone. *J Biol Rhythms* 2002;17(2):155-63.
338. Dewasmes G, Buchet C, Geloën A, Le Maho Y. Sleep changes in emperor penguins during fasting. *Am J Physiol* 1989;256(2 Pt 2):R476-80.
339. Rawson RE, Concannon PW, Roberts PJ, Tennant BC. Seasonal differences in resting oxygen consumption, respiratory quotient, and free thyroxine in woodchucks. *Am J Physiol* 1998;274(4 Pt 2):R963-9.
340. Dark J. Annual lipid cycles in hibernators: integration of physiology and behavior. *Annu Rev Nutr* 2005;25:469-97.
341. Concannon P, Levac K, Rawson R, Tennant B, Bensadoun A. Seasonal changes in serum leptin, food intake, and body weight in photoentrained woodchucks. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;281(3):R951-9.
342. de Castro JM. Seasonal rhythms of human nutrient intake and meal pattern. *Physiol Behav* 1991;50(1):243-8.
343. Ma Y, Olendzki BC, Li W, et al. Seasonal variation in food intake, physical activity, and body weight in a predominantly overweight population. *Eur J Clin Nutr* 2006;60(4):519-28.
344. Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep* 2009;61(3):383-410.
345. Lewy AJ, Emens J, Jackman A, Yuhas K. Circadian uses of melatonin in humans. *Chronobiol Int* 2006;23(1-2):403-12.
346. Bartness TJ, Demas GE, Song CK. Seasonal changes in adiposity: the roles of the photoperiod, melatonin and other hormones, and sympathetic nervous system. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002;227(6):363-76.
347. Gluck ME, Venti CA, Salbe AD, Krakoff J. Nighttime eating: commonly observed and related to weight gain in an inpatient food intake study. *Am J Clin Nutr* 2008;88(4):900-5.

348. Birketvedt GS, Florholmen J, Sundsfjord J, et al. Behavioral and neuroendocrine characteristics of the night-eating syndrome. *Jama* 1999;282(7):657-63.
349. Garaulet M, Corbalan MD, Madrid JA, et al. CLOCK gene is implicated in weight reduction in obese patients participating in a dietary programme based on the Mediterranean diet. *Int J Obes* 2010;34(3):516-23.
350. Wells JC, Hallal PC, Reichert FF, Menezes AM, Araujo CL, Victora CG. Sleep patterns and television viewing in relation to obesity and blood pressure: evidence from an adolescent Brazilian birth cohort. *Int J Obes* 2008;32(7):1042-9.
351. Ekmekcioglu C, Touitou Y. Chronobiological aspects of food intake and metabolism and their relevance on energy balance and weight regulation. *Obes Rev* 2011;12(1):14-25.
352. Cizza G, Marincola P, Mattingly M, et al. Treatment of obesity with extension of sleep duration: a randomized, prospective, controlled trial. *Clin Trials* 2010;7(3):274-85.
353. Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Schoeller DA, Penev PD. Insufficient sleep undermines dietary efforts to reduce adiposity. *Ann Intern Med* 2010;153(7):435-41.
354. Chaput JP, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A. Longer sleep duration associates with lower adiposity gain in adult short sleepers. *Int J Obes* 2011.
355. Cahill GF, Jr. Starvation in man. *N Engl J Med* 1970;282(12):668-75.
356. Sherwood L. *Physiologie humaine*: Editeur De Boeck, 2006.
357. Galgani J, Ravussin E. Energy metabolism, fuel selection and body weight regulation. *Int J Obes* 2008;32 Suppl 7:S109-19.
358. Jequier E. Carbohydrates as a source of energy. *Am J Clin Nutr* 1994;59(3 Suppl):682S-5S.
359. Prentice AM. Manipulation of dietary fat and energy density and subsequent effects on substrate flux and food intake. *Am J Clin Nutr* 1998;67(3 Suppl):535S-41S.
360. Flatt JP. The difference in the storage capacities for carbohydrate and for fat, and its implications in the regulation of body weight. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1987;499:104-23.
361. Surina DM, Langhans W, Pauli R, Wenk C. Meal composition affects postprandial fatty acid oxidation. *Am J Physiol* 1993;264(6 Pt 2):R1065-70.
362. Schutz Y, Flatt JP, Jequier E. Failure of dietary fat intake to promote fat oxidation: a factor favoring the development of obesity. *Am J Clin Nutr* 1989;50(2):307-14.
363. Shetty PS, Prentice AM, Goldberg GR, et al. Alterations in fuel selection and voluntary food intake in response to isoenergetic manipulation of glycogen stores in humans. *Am J Clin Nutr* 1994;60(4):534-43.
364. Stubbs RJ, Harbron CG, Murgatroyd PR, Prentice AM. Covert manipulation of dietary fat and energy density: effect on substrate flux and food intake in men eating ad libitum. *Am J Clin Nutr* 1995;62(2):316-29.
365. Astrup A. The relevance of increased fat oxidation for body-weight management: metabolic inflexibility in the predisposition to weight gain. *Obes Rev* 2011.
366. Mayer J. Regulation of energy intake and the body weight: the glucostatic theory and the lipostatic hypothesis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1955;63(1):15-43.
367. Russek M. Hepatic receptors and the neurophysiological mechanisms controlling feeding behavior. *Neurosci Res (N Y)* 1971;4:213-82.
368. Snitker S, Larson DE, Tataranni PA, Ravussin E. Ad libitum food intake in humans after manipulation of glycogen stores. *Am J Clin Nutr* 1997;65(4):941-6.
369. Bernstein LM, Grossman MI. An experimental test of the glucostatic theory of regulation of food intake. *J Clin Invest* 1956;35(6):627-33.
370. Stubbs RJ, Murgatroyd PR, Goldberg GR, Prentice AM. Carbohydrate balance and the regulation of day-to-day food intake in humans. *Am J Clin Nutr* 1993;57(6):897-903.
371. Pannacciulli N, Salbe AD, Ortega E, Venti CA, Bogardus C, Krakoff J. The 24-h carbohydrate oxidation rate in a human respiratory chamber predicts ad libitum food intake. *Am J Clin Nutr* 2007;86(3):625-32.
372. Brondel L, Landais L, Romer MA, Holley A, Penicaud L. Substrate oxidation influences liking, wanting, macronutrient selection, and consumption of food in humans. *Am J Clin Nutr* 2011;94(3):775-83.

373. Berridge KC. Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neurosci Biobehav Rev* 1996;20(1):1-25.
374. Berridge KC, Robinson TE. Parsing reward. *Trends Neurosci* 2003;26(9):507-13.
375. Berridge KC, Robinson TE, Aldridge JW. Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9(1):65-73.
376. Wikipedia. Le système de récompense. 2011. Internet: http://fr.wikipedia.org/wiki/Syst%C3%A8me_de_r%C3%A9compense.
377. Kolb B, Whishaw I. *Cerveau et comportement*: Editeur De Boeck, 2008.
378. Berridge KC. 'Liking' and 'wanting' food rewards: brain substrates and roles in eating disorders. *Physiol Behav* 2009;97(5):537-50.
379. Egecioglu E, Skibicka KP, Hansson C, et al. Hedonic and incentive signals for body weight control. *Rev Endocr Metab Disord* 2011;12(3):141-51.
380. Finlayson G, King N, Blundell JE. Liking vs. wanting food: importance for human appetite control and weight regulation. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31(7):987-1002.
381. Barbano MF, Cador M. Differential regulation of the consummatory, motivational and anticipatory aspects of feeding behavior by dopaminergic and opioidergic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2006;31(7):1371-81.
382. Nicolaidis S. Lateral hypothalamic control of metabolic factors related to feeding. *Diabetologia* 1981;20 Suppl:426-34.
383. Nicolaidis S, Even P. Physiological determinant of hunger, satiation, and satiety. *Am J Clin Nutr* 1985;42(5 Suppl):1083-92.
384. Friedman MI, Tordoff MG. Fatty acid oxidation and glucose utilization interact to control food intake in rats. *Am J Physiol* 1986;251(5 Pt 2):R840-5.
385. Friedman MI. Body fat and the metabolic control of food intake. *Int J Obes* 1990;14 Suppl 3:53-66; discussion -7.
386. Louis-Sylvestre J, Le Magnen J. Fall in blood glucose level precedes meal onset in free-feeding rats. *Neurosci Biobehav Rev* 1980;4 Suppl 1:13-5.
387. Fischer K, Colombani PC, Wenk C. Metabolic and cognitive coefficients in the development of hunger sensations after pure macronutrient ingestion in the morning. *Appetite* 2004;42(1):49-61.
388. Westerterp-Plantenga MS, Wijckmans-Duijsens NE, Verboeket-van de Venne WP, De Graaf K, Weststrate JA, Van Het Hof KH. Diet-induced thermogenesis and satiety in humans after full-fat and reduced-fat meals. *Physiol Behav* 1997;61(2):343-9.
389. Crovetti R, Porrini M, Santangelo A, Testolin G. The influence of thermic effect of food on satiety. *Eur J Clin Nutr* 1998;52(7):482-8.
390. Westerterp-Plantenga MS, Rolland V, Wilson SA, Westerterp KR. Satiety related to 24 h diet-induced thermogenesis during high protein/carbohydrate vs high fat diets measured in a respiration chamber. *Eur J Clin Nutr* 1999;53(6):495-502.
391. Friedman MI, Harris RB, Ji H, Ramirez I, Tordoff MG. Fatty acid oxidation affects food intake by altering hepatic energy status. *Am J Physiol* 1999;276(4 Pt 2):R1046-53.
392. Thupari JN, Kim EK, Moran TH, Ronnett GV, Kuhajda FP. Chronic C75 treatment of diet-induced obese mice increases fat oxidation and reduces food intake to reduce adipose mass. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287(1):E97-E104.
393. Kamphuis MM, Mela DJ, Westerterp-Plantenga MS. Diacylglycerols affect substrate oxidation and appetite in humans. *Am J Clin Nutr* 2003;77(5):1133-9.
394. Kahler A, Zimmermann M, Langhans W. Suppression of hepatic fatty acid oxidation and food intake in men. *Nutrition* 1999;15(11-12):819-28.
395. Stubbs RJ. Peripheral signals affecting food intake. *Nutrition* 1999;15(7-8):614-25.
396. Leonhardt M, Langhans W. Fatty acid oxidation and control of food intake. *Physiol Behav* 2004;83(4):645-51.
397. Kelley AE, Baldo BA, Pratt WE, Will MJ. Corticostriatal-hypothalamic circuitry and food motivation: integration of energy, action and reward. *Physiol Behav* 2005;86(5):773-95.
398. Finlayson G, King N, Blundell JE. Is it possible to dissociate 'liking' and 'wanting' for foods in humans? A novel experimental procedure. *Physiol Behav* 2007;90(1):36-42.

399. Born JM, Lemmens SG, Martens MJ, Formisano E, Goebel R, Westerterp-Plantenga MS. Differences between liking and wanting signals in the human brain and relations with cognitive dietary restraint and body mass index. *Am J Clin Nutr* 2011;94(2):392-403.
400. Flatt JP. Carbohydrate balance and food intake regulation. *Am J Clin Nutr* 1995;62(1):155-7.
401. medicine N. Metabolic Syndrome ePoster. 2011. Internet: <http://www.nature.com/nm/poster/index.html>.
402. Tordoff MG, Friedman MI. Hepatic portal glucose infusions decrease food intake and increase food preference. *Am J Physiol* 1986;251(1 Pt 2):R192-6.
403. Friedman MI. Control of energy intake by energy metabolism. *Am J Clin Nutr* 1995;62(5 Suppl):1096S-100S.
404. Friedman MI. Obesity and the hepatic control of feeding behavior. *Drug News Perspect* 2007;20(9):573-8.
405. Campillo B, Bories P, Devanlay M, et al. [Thermic and metabolic effects of meals in liver cirrhosis assessment of oxidation and storage rates of nutrients]. *Gastroenterol Clin Biol* 1990;14(8-9):655-61.
406. Campillo B, Bories PN, Devanlay M, Sommer F, Wirquin E, Fouet P. The thermogenic and metabolic effects of food in liver cirrhosis: consequences on the storage of nutrients and the hormonal counterregulatory response. *Metabolism* 1992;41(5):476-82.
407. Riggio O, Merli M, Romiti A, et al. Early postprandial energy expenditure and macronutrient use after a mixed meal in cirrhotic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992;16(5):445-50.
408. Verboeket-van de Venne WP, Westerterp KR, van Hoek B, Swart GR. Energy expenditure and substrate metabolism in patients with cirrhosis of the liver: effects of the pattern of food intake. *Gut* 1995;36(1):110-6.
409. Yamanaka H, Genjida K, Yokota K, et al. Daily pattern of energy metabolism in cirrhosis. *Nutrition* 1999;15(10):749-54.
410. Kalaitzakis E, Bosaeus I, Ohman L, Bjornsson E. Altered postprandial glucose, insulin, leptin, and ghrelin in liver cirrhosis: correlations with energy intake and resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):808-15.
411. Green JH, Bramley PN, Losowsky MS. Are patients with primary biliary cirrhosis hypermetabolic? A comparison between patients before and after liver transplantation and controls. *Hepatology* 1991;14(3):464-72.
412. Plauth M, Schutz ET. Cachexia in liver cirrhosis. *Int J Cardiol* 2002;85(1):83-7.
413. Deems RO, Friedman MI. Macronutrient selection in an animal model of cholestatic liver disease. *Appetite* 1988;11(2):73-80.
414. Davidson HI, Richardson R, Sutherland D, Garden OJ. Macronutrient preference, dietary intake, and substrate oxidation among stable cirrhotic patients. *Hepatology* 1999;29(5):1380-6.
415. Bloomfield RS, Graham BG, Schiffman SS, Killenberg PG. Alterations of chemosensory function in end-stage liver disease. *Physiol Behav* 1999;66(2):203-7.
416. MI TDC, Rego LO, Lima AS. Post-liver transplant obesity and diabetes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6(4):457-60.
417. Anastacio LR, Lima AS, Toulson Davisson Correia MI. Metabolic syndrome and its components after liver transplantation: incidence, prevalence, risk factors, and implications. *Clin Nutr* 2010;29(2):175-9.
418. Laryea M, Watt KD, Molinari M, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl* 2007;13(8):1109-14.
419. Laish I, Braun M, Mor E, Sulkes J, Harif Y, Ben Ari Z. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl* 2011;17(1):15-22.
420. Rolls BJ, Pirraglia PA, Jones MB, Peters JC. Effects of olestra, a noncaloric fat substitute, on daily energy and fat intakes in lean men. *Am J Clin Nutr* 1992;56(1):84-92.
421. Bray GA, Flatt JP, Volaufova J, Delany JP, Champagne CM. Corrective responses in human food intake identified from an analysis of 7-d food-intake records. *Am J Clin Nutr* 2008;88(6):1504-10.
422. de Graaf C, Hulshof T, Weststrate JA, Jas P. Short-term effects of different amounts of protein, fats, and carbohydrates on satiety. *Am J Clin Nutr* 1992;55(1):33-8.

423. Zandstra EH, Stubenitsky K, De Graaf C, Mela DJ. Effects of learned flavour cues on short-term regulation of food intake in a realistic setting. *Physiol Behav* 2002;75(1-2):83-90.
424. Marmonier C, Chapelot D, Fantino M, Louis-Sylvestre J. Snacks consumed in a nonhungry state have poor satiating efficiency: influence of snack composition on substrate utilization and hunger. *Am J Clin Nutr* 2002;76(3):518-28.
425. Rolls BJ, Kim S, McNelis AL, Fischman MW, Foltin RW, Moran TH. Time course of effects of preloads high in fat or carbohydrate on food intake and hunger ratings in humans. *Am J Physiol* 1991;260(4 Pt 2):R756-63.
426. Foltin RW, Fischman MW, Moran TH, Rolls BJ, Kelly TH. Caloric compensation for lunches varying in fat and carbohydrate content by humans in a residential laboratory. *Am J Clin Nutr* 1990;52(6):969-80.
427. Rolls BJ, Kim-Harris S, Fischman MW, Foltin RW, Moran TH, Stoner SA. Satiety after preloads with different amounts of fat and carbohydrate: implications for obesity. *Am J Clin Nutr* 1994;60(4):476-87.
428. Hubert P, King NA, Blundell JE. Uncoupling the effects of energy expenditure and energy intake: appetite response to short-term energy deficit induced by meal omission and physical activity. *Appetite* 1998;31(1):9-19.
429. Johnson J, Vickers Z. Effects of flavor and macronutrient composition of food servings on liking, hunger and subsequent intake. *Appetite* 1993;21(1):25-39.
430. Birch LL, McPhee LS, Bryant JL, Johnson SL. Children's lunch intake: effects of midmorning snacks varying in energy density and fat content. *Appetite* 1993;20(2):83-94.
431. Yeomans MR, Lee MD, Gray RW, French SJ. Effects of test-meal palatability on compensatory eating following disguised fat and carbohydrate preloads. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(8):1215-24.
432. Whybrow S, Stubbs RJ. Energy density and weight control. Edtion ed. In: Mela D, ed. *Food, diet and obesity*. Cambridge, England: Woodhead publishing Ltd, 2005:179-203.
433. de Castro JM. Eating behavior: lessons from the real world of humans. *Nutrition* 2000;16(10):800-13.
434. Friedman MI. Fuel partitioning and food intake. *Am J Clin Nutr* 1998;67(3 Suppl):513S-8S.
435. Bray GA. Nutrient balance and obesity: an approach to control of food intake in humans. *Med Clin North Am* 1989;73(1):29-45.
436. Flatt JP. Body composition, respiratory quotient, and weight maintenance. *Am J Clin Nutr* 1995;62(5 Suppl):1107S-17S.
437. de Castro JM. Macronutrient and dietary energy density influences on the intake of free-living humans. *Appetite* 2006;46(1):1-5.
438. Stubbs RJ, Murgatroyd PR, Goldberg GR, Prentice AM. Carbohydrate balance and the regulation of day-to-day food intake in humans. *Am J Clin Nutr* 1993;57(6):897-903.
439. Foltin RW, Rolls BJ, Moran TH, Kelly TH, McNelis AL, Fischman MW. Caloric, but not macronutrient, compensation by humans for required-eating occasions with meals and snack varying in fat and carbohydrate. *Am J Clin Nutr* 1992;55(2):331-42.
440. Rolls BJ, Kim S, McNelis AL, Fischman MW, Foltin RW, Moran TH. Time course of effects of preloads high in fat or carbohydrate on food intake and hunger ratings in humans. *Am J Physiol* 1991;260(4 Pt 2):R756-63.
441. de Graaf C, Hulshof T, Weststrate JA, Jas P. Short-term effects of different amounts of protein, fats, and carbohydrates on satiety. *Am J Clin Nutr* 1992;55(1):33-8.
442. Vozzo R, Wittert G, Cocchiario C, et al. Similar effects of foods high in protein, carbohydrate and fat on subsequent spontaneous food intake in healthy individuals. *Appetite* 2003;40(2):101-7.
443. Rolls BJ, Kim-Harris S, Fischman MW, Foltin RW, Moran TH, Stoner SA. Satiety after preloads with different amounts of fat and carbohydrate: implications for obesity. *Am J Clin Nutr* 1994;60(4):476-87.
444. Mayer J. Regulation of energy intake and the body weight: the glucostatic theory and the lipostatic hypothesis. *Ann N Y Acad Sci* 1955;63(1):15-43.
445. Russek M. Hepatic receptors and the neurophysiological mechanisms controlling feeding behavior. *Neurosci Res (N Y)* 1971;4:213-82.

446. Flatt JP. The difference in the storage capacities for carbohydrate and for fat, and its implications in the regulation of body weight. *Ann N Y Acad Sci* 1987;499:104-23.
447. Barichella M, Cereda E, Pezzoli G. Major nutritional issues in the management of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24(13):1881-92.
448. Rieu I, Boirie Y, Morio B, et al. [The Idiopathic Parkinson's disease: A metabolic disease?]. *Rev Neurol (Paris)* 2010;166(10):822-8.
449. Benedetti MG, Di Gioia A, Conti L, et al. Physical activity monitoring in obese people in the real life environment. *J Neuroeng Rehabil* 2009;6:47.
450. Levine JA. Non-exercise activity thermogenesis (NEAT). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16(4):679-702.
451. Castaneda TR, Jurgens H, Wiedmer P, et al. Obesity and the neuroendocrine control of energy homeostasis: the role of spontaneous locomotor activity. *J Nutr* 2005;135(5):1314-9.
452. Levine JA. Nonexercise activity thermogenesis--liberating the life-force. *J Intern Med* 2007;262(3):273-87.
453. Bessesen DH. Regulation of body weight: what is the regulated parameter? *Physiol Behav* 2011;104(4):599-607.
454. Lutter M, Nestler EJ. Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *J Nutr* 2009;139(3):629-32.
455. Lundy RF, Jr. Gustatory hedonic value: potential function for forebrain control of brainstem taste processing. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32(8):1601-6.
456. Saper CB, Chou TC, Elmquist JK. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron* 2002;36(2):199-211.
457. Kringelbach ML. Food for thought: hedonic experience beyond homeostasis in the human brain. *Neuroscience* 2004;126(4):807-19.
458. Yeomans MR, Blundell JE, Leshem M. Palatability: response to nutritional need or need-free stimulation of appetite? *Br J Nutr* 2004;92 Suppl 1:S3-14.
459. Lowe MR, Butryn ML. Hedonic hunger: a new dimension of appetite? *Physiol Behav* 2007;91(4):432-9.
460. Van Vugt DA. Brain imaging studies of appetite in the context of obesity and the menstrual cycle. *Hum Reprod Update* 2010;16(3):276-92.
461. Hollmann M, Hellrung L, Pleger B, et al. Neural correlates of the volitional regulation of the desire for food. *Int J Obes* 2011. doi: 10.1038/ijo.2011.125. [Epub ahead of print].
462. Horstmann A, Busse FP, Mathar D, et al. Obesity-Related Differences between Women and Men in Brain Structure and Goal-Directed Behavior. *Front Hum Neurosci* 2011;5:58.
463. Malik S, McGlone F, Bedrossian D, Dagher A. Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. *Cell Metab* 2008;7(5):400-9.
464. Leininger GM. Location, location, location: the CNS sites of leptin action dictate its regulation of homeostatic and hedonic pathways. *Int J Obes* 2009;33 Suppl 2:S14-7.
465. Harrold JA, Williams G. The cannabinoid system: a role in both the homeostatic and hedonic control of eating? *Br J Nutr* 2003;90(4):729-34.
466. Richard D, Guesdon B, Timofeeva E. The brain endocannabinoid system in the regulation of energy balance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23(1):17-32.
467. Matias I, Cristino L, Di Marzo V. Endocannabinoids: some like it fat (and sweet too). *J Neuroendocrinol* 2008;20 Suppl 1:100-9.
468. Perello M, Sakata I, Birnbaum S, et al. Ghrelin increases the rewarding value of high-fat diet in an orexin-dependent manner. *Biol Psychiatry* 2010;67(9):880-6.
469. Gatta-Cherifi B, Matias I, Vallee M, et al. Simultaneous postprandial deregulation of the orexigenic endocannabinoid anandamide and the anorexigenic peptide YY in obesity. *Int J Obes* 2011. doi: 10.1038/ijo.2011.165. [Epub ahead of print].
470. Kenny PJ. Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. *Neuron* 2011;69(4):664-79.
471. Vucetic Z, Reyes TM. Central dopaminergic circuitry controlling food intake and reward: implications for the regulation of obesity. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2010;2(5):577-93.

472. Cyganek K, Koblik T, Kozek E, Wojcik M, Starzyk J, Malecki MT. Liraglutide therapy in Prader-Willi syndrome. *Diabet Med* 2011;28(6):755-6.
473. Taylor R, Magnusson I, Rothman DL, et al. Direct assessment of liver glycogen storage by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy and regulation of glucose homeostasis after a mixed meal in normal subjects. *J Clin Invest* 1996;97(1):126-32.
474. Patel KD, Abeysekera KW, Marlais M, et al. Recent advances in imaging hepatic fibrosis and steatosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5(1):91-104.
475. Aparicio M, Cano N, Chauveau P, et al. Nutritional status of haemodialysis patients: a French national cooperative study. French Study Group for Nutrition in Dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(7):1679-86.
476. Lecker SH. Given the science on malnutrition, how does the clinician respond? Practical lessons for and application to the dialysis patient. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4 Suppl 1:S64-70.
477. Kalista-Richards M. The kidney: medical nutrition therapy--yesterday and today. *Nutr Clin Pract* 2011;26(2):143-50.
478. Krok KL, Lichtenstein GR. Nutrition in Crohn disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2003;19(2):148-53.
479. Gee MI, Grace MG, Wensel RH, Sherbaniuk R, Thomson AB. Protein-energy malnutrition in gastroenterology outpatients: increased risk in Crohn's disease. *J Am Diet Assoc* 1985;85(11):1466-74.
480. Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Comprehensive nutritional status in patients with long-standing Crohn disease currently in remission. *Am J Clin Nutr* 1998;67(5):919-26.
481. Crama-Bohbouth G, Pena AS, Biemond I, et al. Are activity indices helpful in assessing active intestinal inflammation in Crohn's disease? *Gut* 1989;30(9):1236-40.
482. Anastacio LR, Ferreira LG, de Sena Ribeiro H, Lima AS, Garcia Vilela E, Toulson Davisson Correia MI. Body Composition and Overweight of Liver Transplant Recipients. *Transplantation* 2011. doi: [Epub ahead of print].
483. Grattagliano I, Portincasa P, Caraceni P, et al. Experimental observations and clinical implications of fasting and diet supplementation in fatty livers. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2003;7(1):1-7.
484. Ovesen L. Anorexia in patients with cancer with special references on its association with early changes in food-intake behavior chemotherapy treatment and adjuvant enteral nutrition (review). *Int J Oncol* 1994;5(4):889-99.

ENCADREMENT DE TRAVAUX DE RECHERCHE

L'essentiel de mon activité de recherches s'est déroulé au sein du Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Dijon dirigé par le Professeur Marc Fantino puis au Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation dirigé par le Professeur André Holley, Messieurs Benoist Schaal et Luc Pénicaud. C'est dans ces structures que j'ai été amené à diriger ou à codiriger les travaux suivants.

Rapports bibliographiques pour l'obtention du Certificat de Maîtrise de Physiologie Générale (C1 – DPRBM) :

J'ai été chargé de l'organisation de ce certificat par le responsable de la discipline de Physiologie et par suite, j'ai encadré la rédaction de trois à quatre mémoires bibliographiques par an de 1995 à 1998.

Encadrement de stages de recherche pour les étudiants inscrits en Master (M1) ou en Ecole d'Ingénieurs :

- Master de l'Université de Bourgogne (Master « Recherche Sciences de l'Alimentation/des Aliments ») :
 - Mademoiselle Caroline Hanus, 2005,
 - Mademoiselle Sophie Trincal, 2006,
 - Mademoiselle Laurine Landais, 2007,
 - Monsieur Geoffray Lauraine, 2008,
 - Mademoiselle Sophie Vorillon, 2009,
 - Mademoiselle Claire Espagnac, 2009.

- Elèves ingénieurs de l'Ecole Lasalle Beauvais – Institut Polytechnique :
 - Mademoiselle Béatrice Housez, 2005,
 - Mademoiselle Emmanuelle Stoven, 2007,
 - Monsieur Alain Talabardon, 2007,
 - Mademoiselle Pauline Nougues, 2008,
 - Mademoiselle Olivia Gaumetou, 2008.

Encadrement de Diplômes d'Etudes Approfondies (DEA) ou de Masters :

- Mademoiselle France Mourey, DEA de Sciences et Techniques appliquées au handicap et à la réadaptation (Université de Bourgogne),
Etude du coût énergétique de quelques activités de la vie courante, 1990.
- Madame Geneviève Vaillant, DEA de Physiologie et Physiopathologie de la Nutrition Humaine (Université de Paris 7),
Influence de l'état métabolique sur la composante sensorielle de la thermogénèse postprandiale, 1993-1994.
- Madame Christelle Michis Troussard, DEA des Sciences et Techniques appliquées au handicap et à la réadaptation (Université de Bourgogne),
Coût énergétique de la marche au cours du *get up and go test*, chez des sujets atteints de désadaptation psychomotrice, 2001.
- Mademoiselle Gaëlle Delay, DEA Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (Université de Bourgogne),
Effet de 2 types de fatigue sur la composante lente de la VO_{2max} , 2002.
- Monsieur Alin Turcu, DEA Motricité et Handicap (Université de Clermont Ferrand).
Mise au point des chambres de calorimétrie et étude de la dépense énergétique totale avec évaluation de sa composante liée à l'activité physique spontanée, chez des sujets masculins, 2003.
- Mademoiselle Lauriane Nataf, DEA Sciences de l'Alimentation (Université de Bourgogne),
Le niveau d'activité de tous les jours explique-t-il en partie la différence de poids entre individus ? 2005.
- Mademoiselle Claire Espagnac, Master Sciences de l'Alimentation (Université de Bourgogne),
Influence de l'insuffisance rénale avec ou sans hémodialyse sur le rassasiement sensoriel spécifique, le *liking* et le *wanting*, 2008.

Encadrement de Thèses de Médecine (Université de Bourgogne) :

- Mademoiselle Brigitte Cressard,
Apports sucrés et thermogénèse : étude d'une composante sensorielle de la thermogénèse postprandiale, 1993.
- Mademoiselle Dalida Khardouche,
Une cause méconnue de dyspnée chronique : shunt droit gauche à travers le foramen ovale perméable, 1998.
- Monsieur Jean Marc Perruchini,
Contribution à l'étude du métabolisme glucidique par un test d'effort musculaire en ischémie dans la maladie de Westphal, 1999.
- Madame Anne-Laure Munier Lion,
Coût énergétique du *get up and go test* chez la personne âgée en régression psychomotrice, 2001.
- Mademoiselle Christel Leu.
Mesure du débit cardiaque – évaluation de deux techniques non invasives, réinhalation de CO₂ et impédancemétrie, comparée à la thermodilution en chirurgie aortique, 2001.
- Mademoiselle Sandra Perruchini,
Evaluation médicale et psychologique de 32 patients atteints de BPCO après 12 mois de réhabilitation respiratoire à domicile, 2003.

Codirection de Thèses de Sciences (Université de Bourgogne) :

- Monsieur Michael Romer,
Sensations hédoniques impliquées dans le contrôle de la prise alimentaire chez l'homme : Alliesthésie alimentaire et Rassasiement sensoriel spécifique, 10 mai 2011.
- Monsieur Peïo Touyarou,
Formulation, caractérisation et validation d'un pain satiétogène, 9 juin 2011.

LISTE DES TRAVAUX ET PUBLICATIONS

Thèse, Mémoires, Rapport :

Brondel L. (1984)

Influence des stimulations psychosensorielles induites par le repas sur la thermogénèse postprandiale.

Thèse de *Doctorat d'Etat en Médecine*, Grenoble.

Brondel L. (1986)

Influence de la palatabilité sur la thermogénèse postprandiale chez la femme.

Thèse de *Maîtrise es-Sciences (M.sC)*, Québec (Canada).

Brondel L. (1987)

Effets de la température sur la tension superficielle et la quantité de phospholipides du liquide de lavage broncho-alvéolaire de poumons isolés de rats hyperventilés in vivo.

Mémoire de *Diplôme d'Etudes Approfondies (DEA) de Biologie-Santé*, Bordeaux.

Brondel L., Fantino M. (1994)

Techniques objectives d'évaluation de la palatabilité de boissons chez l'homme.

Rapport d'étude expérimentale chez l'homme sain. *TEPRAL* (Centre de Recherches et de Développement Branches Boissons du Groupe BSN).

Revue Internationale :

Leblanc J, **Brondel L.**

Role of palatability on meal-induced thermogenesis in human subjects.

Am. J. Physiol., 1985, 248: E333-E336.

Diamond P, **Brondel L.**, Leblanc J.

Palatability and postprandial thermogenesis in dogs.

Am. J. Physiol., 1985, 248: E75-E79.

Brondel L., Rami J, Rivière D, Besombes J-P.

Alveolar phospholipids, hyperventilation and temperature of isolated rat lungs.

Resp. Physiol., 1989, 76: 119-128.

Rami J, **Brondel L.**, Rivière D, Besombes J-P.

Effect of Quinacrine on lipid content of the broncho-alveolar lavage fluid in guinea pigs sensitized to ovalbumin.

Exp. Lung Res., 1990, 16: 111-119.

Fantino M, **Brondel L.**, Swiergiel A, Lebec O.

Reduction of negative alliesthesia for sweet gustatory stimuli by Cyproheptadine a serotonin antagonist.

Life Science, 1990, 46: 1381-1387.

Brondel L., Rami J, Rivière D, Besombes J-P.

Hyperventilation does not increase alveolar phospholipids in the anesthetized rat.

Arch. Int. Physiol. Biochim., 1991, 99: 461-465.

Pfitzenmeyer P, **Brondel L.**, d'Athis P, Lacroix S, Didier J-P, Gaudet M.

Lung function in advanced age: study of ambulatory subjects aged over 75 years.

Gerontology, 1993, 39: 267-275.

- Didier J-P, Mourey F, **Brondel L**, Marcer I, Milan C, Casillas JM, Verges B, Windsland JKD.
The energetic cost of some daily activities: a comparison in a young and old population.
Age and Ageing, 1993, 22: 90-96.
- Himaya A, Fantino M, Antoine JM, **Brondel L**, Louis-Sylvestre J.
Satiety power of dietary fat: a new appraisal.
Am. J. Clin. Nutr., 1997, 65: 1410-1418.
- Rabec C, Laurent G, Baudoin N, Merati I M, Massin F, Foucher P, **Brondel L**, Reybet-Degat O.
Central sleep apnoea in Arnold-Chiari malformation: evidence of pathophysiological heterogeneity.
Eur. Respir. J., 1998, 12: 1482-1485.
- Brondel L**, Fricker J, Fantino M.
Postprandial thermogenesis and alimentary sensory stimulation in human subjects.
Int. J. Obes., 1999, 23: 34-40.
- Van Wymelbeke V, **Brondel L**, Brun JM, Rigaud D.
Factors associated with the increase in resting energy expenditure during Référenceeeding in malnourished anorexia nervosa patients.
Am. J. Clin. Nutr., 2004, 80: 1469-1477.
- Gautier V, Oukssel H, Bajon D, Veale D, Brondel L, Pison C, Groupe Reentrainement a l'Effort de l'ANTADIR.
Home pulmonary rehabilitation in chronic respiratory insufficiency.
Rev. Mal. Respir., 2004, 21: 829-834.
- Brondel L**, Mourey F, Mischis-Troussard C, d'Athis P, Pfitzenmeyer P.
Energy cost and cardiorespiratory adaptation in the "Get-Up-and-Go" test in frail elderly women with postural abnormalities and in controls.
J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci., 2005, 60: 98-103.
- Romer M, Lehner J, Van Wymelbeke V, Jiang T, Deecke L, **Brondel L**.
Does modification of olfacto-gustatory stimulation diminish sensory-specific satiety in humans?
Physiol. Behav., 2006, 87: 469-477.
- Bernard A, **Brondel L**, Arnal E, Favre JP.
Evaluation of respiratory muscle strength by randomized controlled trial comparing thoracoscopy, transaxillary thoracotomy and posterolateral thoracotomy for lung biopsy.
Eur. J. cardiothorac. Surg., 2006, 29: 596-600.
- Delay G, Millet GY, Borrani F, Lattier G, **Brondel L**.
Effect of two types of fatigue on the VO₂ slow component.
Int. J. sports med., 2006, 27: 475-482.
- Rigaud D, Verges B, Colas-Linhart N, Petiet A, Moukkaddem M, Van Wymelbeke V, **Brondel L**.
Hormonal and psychological factors linked to the increased thermic effect of food in malnourished fasting anorexia nervosa.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 2007, 92: 1623-1629.
- Brondel L**, Cabanac M.
Alliesthesia in visual and auditory sensations from environmental signals.
Physiol. Behav., 2007, 91: 196-201.

- Brondel L**, Romer M, Van Wymelbeke V, Walla P, Jiang T, Deecke L, Rigaud D.
Sensory-specific satiety with simple foods in humans: no influence of BMI?
Int. J. Obes., 2007, 31:987-995.
- Pfizenmeyer P, Martin I, d'Athis P, Grumbach Y, Delmestre MC, Blonde-Cynober F, Derycke B, **Brondel L**.
A new formula for correction of total calcium level into ionized serum calcium values in very elderly hospitalized patients.
Arch. Gerontol. Geriatr., 2007, 45:151-157.
- Rigaud D, **Brondel L**, Poupard AT, Talonneau I, Brun JM.
A randomized trial on the efficacy of a 2-month tube feeding regimen in anorexia nervosa: A 1-year follow-up study.
Clin. Nutr., 2007, 26:421-429.
- Jiang T, Soussignan R, Rigaud D, Martin S, Royet J, **Brondel L**, Schaal B.
Alliesthesia to food cues: heterogeneity across stimuli and sensory modalities.
Physiol. Behav., 2008, 95:464-470.
- Mourey F, **Brondel L**, Van Wymelbeke V, Moreau D, Buchheit M, Pfizenmeyer P.
Assessment of cardiac autonomic nervous activity in frail elderly people with postural abnormalities and in control subjects.
Arch. Gerontol. Geriatr., 2009, 48:121-124.
- Brondel L**, Romer M, Van Wymelbeke V, Pineau N, Jiang T, Hanus C, Rigaud D.
Variety enhances food-intake in humans: Influence of sensory-specific satiety.
Physiol. Behav., 2009, 97:44-51.
- Brondel L**, Van Wymelbeke V, Lauraine G, Romer M, Schaal B.
Alternation of food sensory stimulation in humans: Influence on food liking and food consumption.
Appetite, 2009, 53:203-209.
- Pillard F, VanWymelbeke V, Garrigue E, Moro C, Crampes F, Guillard JC, Berlan M, de Glisezinski I, Harant I, Rivière D, **Brondel L**.
Lipid oxidation in overweight men after exercise and food intake.
Metabolism, 2010, 59:267-74.
- Brondel L**, Romer M, Nougues P, Touyarou P, Davenne D.
Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men.
Am. J. Clin. Nutr., 2010, 91:1550-1559.
- Touyarou P, Sulmont-Rossé C, Issanchou S, Despalins R, **Brondel L**.
Influence of substrate oxidation on the reward system, no role of dietary fibre.
Appetite, 2011, 57:134-41.
- Brondel L**, Romer M, Landais L, Holley A.
Substrate oxidation influences liking, wanting and consumption of food in humans.
Am. J. Clin. Nutr., 2011, 94:775-783.
- Touyarou P, Sulmont-Rossé C, Gagnaire A, Issanchou S, **Brondel L**.
Monotonous consumption of fibre-enriched bread at breakfast increases satiety and influences subsequent food intake.
Appetite (en révision).

Livre :

Brondel L, Vaillant G, Guiguet M, Fantino M.

Does insulin play a role in cephalic postprandial thermogenesis in human subjects?

In : *Obesity in Europe 91*, G. Ailhaud et al. eds, J. Libbey publ., 1992, 249-253.

Davenne D, **Brondel L**.

Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men: commentary.

In : *Best of sleep medicine 2011: An Annual Collection of Scientific Literature*. Lee-Chiong T ed. (sous presse).

Revue Nationale :

Brondel L, Feuillu A, Gouguet B, Gruson A, Pouard P, Tonin V, Volter F, Fortry O, Mauriat F.

La gestion clinico-biologique des pH, gaz du sang et des paramètres de l'oxygénation.

Option/bio, 1994, 130-131: 1-5.

Pfitzenmeyer P, Mansour M, **Brondel L**, d'Athis P, Jeannin L, Gaudet M.

Evaluation de la fonction ventilatoire chez le sujet âgé.

Presse Med., 1995, 24: 889-893.

Boggio V, **Brondel L**.

Les peu mangeurs et les beaucoup mangeurs.

Médecine et enfance, 2003, 23: 163-165.

Ouksel H, Gautier V, Bajon D, Barel P, Veale D, Tardif C, Prefaut C, Pison C; Groupe de travail de l'ANTADIR.

Home-based pulmonary rehabilitation: the evidence, practical issues and medico-economics.

Rev. Mal. Respir., 2004, 21: 727-35.

Brondel L, Boggio V.

Rassasiement sensoriel spécifique chez l'enfant.

Médecine et enfance, 2011, 31 : 116-122.

Communications Internationales :

Diamond P, **Brondel L**, Leblanc J.

Palatability and postprandial thermogenesis in dogs.

a) *Federation of American Society for Experimental Biology (FASEB)*, Saint-Louis, Missouri, avril 1984.

b) Résumé : *Fed. Proc.*, 1984, 43: p291.

Fantino M, Wieteska L, **Brondel L**, Jezegabel C, Noirot P.

Effect of Tumor Necrosis Factor on the rat's food intake and hoarding behavior.

a) *Xth International Congress of Food and Fluid Intake*, Paris, juillet 1989.

b) Résumé : *Appetite*, 1989, 12: 208A.

Brondel L, Fantino M.

Cephalic postprandial thermogenesis in human subjects: role of insulin.

a) *3rd European Congress of obesity*, Nice, mai 1991.

b) Résumé : *Int. J. Obesity*, 1991, 15(sup11): p46.

Didier J-P, Mourey F, **Brondel L**, Casillas JM, Marcer I.

Energetic costs of some daily activities: comparison of young and old populations.

- a) *American Congress of Rehabilitation Medicine & American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation*, San Francisco, California, novembre 1992.
- b) Résumé : *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 1993, 73, 957A.
- Himaya A, Louis-Sylvestre J, **Brondel L**, Antoine JM, Fantino M.
Effects of low-fat versus high-fat meals on hunger rating, plasma hormone and metabolite levels, and energy intakes at the next meal.
- a) *Federation of American Society for Experimental Biology (FASEB)*, Anaheim, California, avril 1994.
- b) Résumé : *Proc. Nutr. Soc.*, 1995, p54.
- Brondel L**, Fantino M.
Postprandial thermogenesis in humans: role of alimentary sensory stimulation.
- a) *Symphagium Benjamin Franklin-Lafayette*, La Napoule, juin 1994.
- b) Résumé : *Appetite*, 1995, 24: p76.
- Fantino M, Martel P, Souquet AM, Wieteska L, **Brondel L**, Noirot P, Courcier S.
Decrease of food intake and weight loss induced by Sibutramine in the rat.
7th International Congress on Obesity., Saint Adèle, Quebec, août 1994.
- Brondel L**.
Food intake and postprandial thermogenesis after ingestion of carbohydrate and fat breakfasts in humans.
- a) *Symphagium Benjamin Franklin-Lafayette*, La Napoule, juin 1996.
- b) Résumé : *Appetite*, 1996, 24: p77.
- Chapelot D, Marmonnier C, Aubert R, Allègre C, Gaussers N, **Brondel L**, Fantino M, Louis-Sylvestre J.
Effect of a four versus three meal pattern on mid-nocturnal leptin level, fat mass and substrate oxidation.
- a) *11th European Congress on obesity*, Vienna, Austria, juin 2001.
- b) Résumé : *Int. J. Obes.*, 2001, 25(suppl.2), p64.
- Mourey F, **Brondel L**, Mischis-Troussard C, d'Athis P, Pfitzenmeyer P.
Energy cost in "Timed up and Go" test in frail older people with postural abnormalities.
International Society for Postural and Gait Research (ISPGR), Annandale, Australia, mars 2003.
- Romer M, Lehrner J, Deecke L, Jiang T, **Brondel L**.
Evidence for a "stop" mechanism for food intake in man: sensory specific satiety and unpleasant sensations limit ingested quantity prior to repletion.
European Chemoreception Research Organisation (ECRO), Dijon, septembre 2004.
- Rabec C, **Brondel L**, Perruchini JM, Merati M, Camus P, Veale D.
Effectiveness of a home-based maintenance program following a conventional outpatient rehabilitation in COPD.
European Respiratory Society, Munich, Allemagne, septembre 2006.
- Jiang T, Soussignan R, Rigaud D, Royet JP, Martin S, **Brondel L**, Schaal B.
Satiety-related changes in olfactory hedonism : heterogeneous effects for food and non-food odours.
17th Meeting of the European Chemoreception Research Organisation (ECRO), Grenada, Espagne, septembre 2006.

Montaurier C, Morio B, Even P, Couet C, Jacobi D, **Brondel L**, Van Milgen J, Dubois S, Noblet J, Boirie Y.

The R3C French network : a federative tool for large studies on energy metabolism.

RACMEM 2008, recent advances and controversy in the measurement of energy metabolism, Colorado USA, février 2008.

Pillard F, Van Wymelbeke V, Garrigue E, Moro C, Crampes F, Guillard JC, Berlan, De Glisezinski I, Harant I, Rivière D, **Brondel L**.

High intensity exercise is associated with fat oxidation during post-exercise recovery and after food intake in overweight men.

a) *16th European Congress on Obesity*, Geneva, Switzerland, mai 2008.

b) Résumé : *Int. J. Obes.*, 2008, 31(suppl.1), S

Jiang T, Soussignan R, Rigaud D, Martin S, **Brondel L**, Schaal, B.

Olfactory alliesthesia in anorexic women.

18th Congress of the European Chemoreception Research Organisation (ECRO), Portoroz, Slovenia, septembre 2008.

Touyarou P, **Brondel L**, Van Wymelbecke V.

Evolution du *Wanting* et du *Liking* suite à la consommation de quatre petits déjeuners différant de part la composition du pain.

4^{ème} rencontres européennes « goût-nutrition-santé » (VITAGORA), Dijon, mars 2009.

Brondel L, Nougues P, Touyarou P, Gaumetou O, Romer M.

Sleep deprivation increases food intake and physical activity in humans.

a) *17th European Congress on Obesity*, Amsterdam, Nederland, mai 2009.

b) Résumé : *Obesity facts*, 2009, 2(suppl.2), p141.

Boisard L, Sémon E, **Brondel L**, Salles C, Guichard E.

Dynamics of aroma release during cheese consumption: influence of the physiological state.

13th Weurman Flavour Research Symposium, Zaragoza, Espagne, septembre 2011.

Conférences:

Brondel L.

Goût et préférence alimentaires

2^{ème} rencontres européennes « goût-nutrition-santé » (VITAGORA), Dijon, juin 2007.

Brondel L, Boggio V.

Haro sur l'apéro, ou quels sont les pièges pour manger trop !

Printemps médical de Bourgogne. Dijon, Mars 2010.

Brondel L.

La variété alimentaire est-elle un facteur de surconsommation. Si oui, comment, pourquoi ?

5^{ème} congrès de Physiologie, Pharmacologie et thérapeutique. Bordeaux, mars 2010.

Brondel L, Cemachovic I, Maincent G, Cheynel N.

Incontinence anale ; ne pas baisser les bras !

Printemps médical de Bourgogne. Dijon, Mars 2011.

Communications Nationales (orales ou affichées) :

- Diamond P, **Brondel L**, Leblanc J.
Palatabilité et thermogénèse postprandiale chez le chien.
Association Canadienne Française pour l'Avancement des Sciences, Québec, mai 1984.
- Rivière D, Rami J, Besombes J-P., **Brondel L**.
Comparaisons des effets du bronchospasme anaphylactique et du bronchospasme à l'histamine chez le cobaye.
VIII^{ème} Congrès International de Pneumo-Allergologie, Montpellier, 1985.
- Rivière D, Rami J, **Brondel L**, Besombes J-P.
Effets d'un aérosol d'histamine sur la ventilation et sur les lipides alvéolaires du cobaye sensibilisé à l'ovalbumine.
a) *Association des Physiologistes*, Rennes, mai 1986.
b) Résumé : *J. Physiol. (Paris)*, 1986, 81: 33A.
- Rivière D, Rami J, **Brondel L**, Besombes J-P.
Composition lipidique, tension superficielle du liquide de lavage broncho-alvéolaire et mécanique ventilatoire du cobaye normal et du cobaye sensibilisé à l'ovalbumine.
Société Européenne de Physio-Pathologie Respiratoire, Bordeaux, septembre 1986.
- Escamilla R, Pecoul J, Sallerin F, Ferderlin M, Krempf M, **Brondel L**, Miguères J.
La fonction respiratoire chez le toxicomane en cours de sevrage : étude de 91 cas.
a) *Société Européenne de Physio-Pathologie Respiratoire*, Paris, septembre 1986.
b) Résumé : *Bull. Europ. Physiopath. Resp.*, 1986, 22: 79S.
- Rivière D, Rami J, **Brondel L**, Besombes J-P.
Effect of inhibition on arachidonic acid metabolism by nordihydroguaiaretic acid on alveolar surfactant in guinea pigs sensitized with ovalbumin.
a) *Société Européenne de Physio-Pathologie Respiratoire*, Paris, septembre 1986.
b) Résumé : *Bull. Europ. Physiopath. Resp.*, 1986, 22: 52S.
- Rivière D, Rami J, **Brondel L**, Besombes J-P.
Effets du blocage du catabolisme de l'acide arachidonique sur la composition lipidique du liquide de revêtement alvéolaire du cobaye sensibilisé à l'ovalbumine.
a) *Association des Physiologistes*, Bordeaux, septembre 1986.
b) Résumé : *J. Physiol. (Paris)*, 1986, 82: 8A.
- Rami J, Sallerin F, **Brondel L**, Besombes J-P.
Résultats de l'exploration de la fonction respiratoire d'une population de 41 malades atteints de sclérodémie.
XXIII^{ème} Colloque de Physiopathologie Respiratoire, Marseille, janvier 1987.
- Rivière D, Rami J, **Brondel L**, Besombes J-P.
Implication de la phospholipase A₂ dans la dégradation des phospholipides du liquide de revêtement alvéolaire.
a) *Association des Physiologistes*, Bordeaux, juillet 1987.
b) Résumé : *J. Physiol. (Paris)*, 1987, 82: 70A.
- Brondel L**, Rami J, Rivière D, Besombes J-P.
Effet de la température de conservation des poumons sur le recueil des phospholipides alvéolaires après hyperventilation chez le rat.
a) *Association des Physiologistes*, Toulouse, avril 1988.
b) Résumé : *Arch. Int. Physiol. Biochim.*, 1988, 96: A264.

- Rami J, **Brondel L**, Rivière D, Besombes J-P.
Variation de la quantité de phospholipides recueillis lors du lavage broncho-alvéolaire du cobaye selon la méthodologie utilisée.
- Association des Physiologistes*, Toulouse, avril 1988.
 - Résumé : *Arch. Int. Physiol. Biochim.*, 1988, 96: A279.
- Fantino M, Swiergiel A, Lebec O, **Brondel L**.
Atténuation de l'alliesthésie alimentaire négative par la Cyproheptadine.
- Association Française d'Etudes et de Recherches sur l'Obésité (AFERO)*, Nice, janvier 1989.
 - Résumé : *Cah. Nutr. Diet.*, 1989, 24: 356.
- Doyon B, Alaron Y, **Brondel L**, Frontin P, Castex P, Aubert A.
Informatisation d'un service hospitalier d'exploration fonctionnelle respiratoire par un réseau Questar 400 et compatibles PC - Utilisation du logiciel Opus.
Congrès National de la Fédération pour le Développement de l'Informatique Médicale, Toulouse, mai 1989.
- Brondel L**, Fantino M.
Stimulations sensorielles alimentaires et consommation d'oxygène.
- Association des Physiologistes*, Marseille, septembre 1989.
 - Résumé : *Arch. Int. Physiol. Biochim.*, 1989, 97: A217.
- Wieteska L, **Brondel L**, Noirot P, Fantino M.
Effet du Tumor Necrosis Factor sur les comportements alimentaires.
- Association des Physiologistes*, Marseille, septembre 1989.
 - Résumé : *Arch. Int. Physiol. Biochim.*, 1989, 97: A200.
- Brondel L**, Rami J, Rivière D, Besombes J-P.
Effet de l'hyperventilation sur le contenu phospholipidique du liquide de revêtement alvéolaire du rat.
- Association des Physiologistes*, Marseille, septembre 1989.
 - Résumé : *Arch. Int. Physiol. Biochim.*, 1989, 97: A217.
- Dugas L, Bonafé JL, Vidal S, Ginestet MC, **Brondel L**.
Traitement des sclérodermies systémiques et circonscrites par le facteur XIII.
- Congrès Annuel de Recherche en Dermatologie*, Reims, octobre 1989.
 - Résumé : *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1989, 117, 236.
- Wieteska L, **Brondel L**, Noirot P, Fantino M.
Le TNF alpha est-il responsable de la cachexie ?
- Forum Lavoisier (AFERO, SNDLF et FN)*, Paris, décembre 1989.
 - Résumé : *Cah. Nutr. Diet.*, 1990, 25: A211.
- Brondel L**, Fantino M.
Thermogénèse post-prandiale et stimulations sensorielles.
- Forum Lavoisier (AFERO, SNDLF et FN)*, Paris, décembre 1989.
 - Résumé : *Cah. Nutr. Diet.*, 1990, 25: A212.
- Brondel L**, Vaillant G, Fantino M.
Rôle de l'insuline dans la phase céphalique de la thermogénèse postprandiale chez l'homme.
- Association des Physiologistes*, Genève, octobre 1990.
 - Résumé : *Arch. Int. Physiol. Biochim.*, 1990, 99, A169.

Brondel L, Vaillant G, Fantino M.

Phase céphalique de la thermogénèse post-prandiale : rôle de l'insuline.

a) *Association Française d'Etudes et de Recherches sur l'Obésité (AFERO)*, Toulouse, mars 1991.

b) Résumé : *Cah. Nutr. Diet.*, 1991, 26, A361.

Brondel L, Cressard B, Fantino M.

Thermogénèse alimentaire sensorielle : effets respectifs de l'aspartam et du saccharose.

a) *Association Française d'Etudes et de Recherches sur l'Obésité (AFERO)*, Paris, mars 1992.

b) Résumé : *Cah. Nutr. Diet.*, 1992, 27, A381.

Meney I, Fusch F, Davenne D, Staer H, **Brondel L**, Fantino M.

Bilan alimentaire et énergétique d'une épreuve cycliste de 24 heures sur home-trainer.
5ème Journées Internationales d'Automne de l'ACAPS, Caen, 1993.

Fantino M, Apfelbaum M, **Brondel L**, Bouliez A, Dabbech M.

Propriétés sensorielles des aliments et thermogénèse ; application aux conséquences du traitement des aliments sur l'équilibre du bilan énergétique de l'homme.

Colloque Agriculture Demain - Aliment 2002, Paris, octobre 1993.

Fantino M, Martel P, Souquet AM, Wieteska L, **Brondel L**, Courcier S.

Réduction de la prise alimentaire et de la masse corporelle du rat par la Sibutramine.

a) *Association Française d'Etudes et de Recherches sur l'Obésité (AFERO)*, Paris, mars 1994.

b) Résumé : *Cah. Nutr. Diet.*, 1994,

Brondel L, Fantino M.

Phase céphalique de la thermogénèse postprandiale : rôle des catécholamines.

a) *Association Française d'Etudes et de Recherches sur l'Obésité (AFERO)*, Paris, mars 1994.

b) Résumé : *Cah. Nutr. Diet.*, 1994,

Himaya A, Louis-Sylvestre J, **Brondel L**, Antoine JM, Fantino M.

Effects of low-fat versus high-fat meals on hunger ratings, plasma hormone and metabolite levels, and energy intakes at the next meal.

Symposium Lavoisier, Paris, juillet 1994.

Brondel L, Vaillant G, Fuchs F, Fantino M.

Effets du cortisol sur le métabolisme et la dépense énergétique chez l'homme sain.

a) *Association Française d'Etudes et de Recherches sur l'Obésité (AFERO)*, Lyon, janvier 1995.

b) Résumé : *Cah. Nutr. Diet.*, 1995,

Brondel L, Reneaux C.

EFR, tests de provocation et tests réalistes, évaluation-réparation.

Symposium de pathologie respiratoire professionnelle, Beaune, mai 1998.

Callard D, Davenne D, Moreau D, **Brondel L**, Berteau O, Van Hoecke J.

Fluctuations nyctémérales de la fréquence cardiaque au cours d'activités physiques soutenues et continues.

Symposium ACAPS, Macolin, Suisse, mai 1999.

Petit JM, Guillaud JC, **Brondel L**, Schaller F, Brunet-Lecomte P, Rudoni S, Hermanant C, Vaillant G.

Vitamine C et population incarcérée : évaluation du statut vitaminique et des apports nutritionnels.

Quatrième symposium Vitamines et biofacteurs, Dijon, décembre 1999.

Musat A, Leu C, Goudeau JJ, Guillery O, **Brondel L**, Girard C.

Validation de la mesure des gaz du sang en continu en chirurgie cardiaque sous CEC par cathéter intra-artériel.

a) 29^{ème} congrès de la Société de Réanimation de Langue Française, Paris, janvier 2001.

b) Résumé : *Réanimation et Urgences*, 2000, 9 (suppl.22), FP160.

Callard D, Davenne D, **Brondel L**, Moreau D, Guillaud JC, Bertheau O, Van Hoecke J.

Adaptations of heart rate and cardiac output in endurance athletes during 24H cycling.

a) *Association des Physiologistes*, Montpellier, septembre 2001.

b) Résumé : *Eur. J. Physiol.*, 2001, 442, 5: R111.

Brondel L, Davenne D, Callard D, Van Hoecke J.

Fluctuations of exercise-induced hypoxemia during 24H cycling in elite endurance athletes.

a) *Association des Physiologistes*, Montpellier, septembre 2001.

b) Résumé : *Eur. J. Physiol.*, 2001, 442, 5: R110.

Musat A, Goudeau JJ, Guillery O, Leu C, Vernet M, **Brondel L**, Girard C.

Apport de la mesure des gaz du sang en continu en chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle.

a) 43^{ème} congrès de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Paris, octobre 2001.

b) Résumé : *Ann. Fr. Anesth. Réanim.*, 2001, 20(suppl.1), R77.

Brondel L, Turcu A, Gigot V, Rossé M, Rigaud D.

Mesures couplées de la dépense énergétique et de l'activité physique en chambres calorimétriques.

Société Francophone de Nutrition, Dijon, novembre 2002.

Leu C, Musat A, **Brondel L**, Girard C.

Mesure du débit cardiaque par la technique de ré inhalation de CO₂.

9^{ème} journées de la Société Francophone d'Informatique et de Monitoring en Anesthésie – Réanimation (SFIMAR), Angers, avril 2002.

Musat A, **Brondel L**, Girard C.

Utilisation de la mesure des gaz du sang en continu en chirurgie cardiaque.

9^{ème} journées de la Société Francophone d'Informatique et de Monitoring en Anesthésie – Réanimation (SFIMAR), Angers, avril 2002.

Van Wymelbeke V, Mourey F, Moreau D, Buccheit M, Pfitzenmeyer P, **Brondel L**.

Exploration du système nerveux autonome par mesure de la variabilité de la fréquence cardiaque chez des patients âgés atteints du syndrome de désadaptation psychomoteur et chez des sujets contrôles.

a) *Association des Physiologistes*, Rennes, juillet 2005.

b) Résumé : *Reprod. Nutr. Dev.*, 2005, 46, p283.

- Romer M, Lehrner J, Van Wymelbeke V, Jiang T, Deecke L, **Brondel L**.
 Rassasiement sensoriel spécifique : est-il diminué par un renouvellement des stimulations olfacto-gustatives alimentaires chez l'homme ?
 a) *Association des Physiologistes*, Rennes, juillet 2005.
 b) Résumé : *Reprod. Nutr. Dev.*, 2005, 46, p283.
- Delay G, Millet GY, Borrani F, Lattier G, **Brondel L**.
 VO₂ slow component and fibres recruitment.
 a) *Association des Physiologistes*, Rennes, juillet 2005.
 b) Résumé : *Reprod. Nutr.Dev.*, 2005, 46, p283.
- Brondel L**, Callard D, Guillard JC, Moreau D, Van Hoecke J, Davenne D.
 Exercise-induced hypoxemia disappeared during 24h cycling in highly trained subjects.
 a) *Association des Physiologistes*, Rennes, juillet 2005.
 b) Résumé : *Reprod. Nutr.Dev.*, 2005, 46, p283.
- Van Wymelbeke V, Gigot V, Nataf L, Rigaud D, **Brondel L**.
 Reduction in spontaneous physical activity level in daily life: possible role in human overweightness.
 a) *Association des Physiologistes*, Rennes, juillet 2005.
 b) Résumé : *Reprod. Nutr.Dev.*, 2005, 46, p283.
- Perruchini JM, Van Wymelbeke V, Barthe J, Merati M, Vassard C, Jeannin L, **Brondel L**.
 Physiological effects of 6-months home training, after 10 weeks of institutionalized respiratory rehabilitation, in COPD patients.
 a) *Association des Physiologistes*, Rennes, juillet 2005.
 b) Résumé : *Reprod. Nutr.Dev.*, 2005, 46, p283.
- Brondel L**, Mourey F, Mischis-Troussard C, d'Athis P, Pfitzenmeyer P.
 Coût énergétique et adaptation cardio-respiratoire des sujets âgés fragiles présentant des anomalies posturales au cours du test "get up and go test".
 20^{ème} congrès de la Société Française de Médecine Physique et de réadaptation (SOFMER), Dijon, octobre 2005.
- Perruchini JM, Van Wymelbeke V, Barthe J, Vassard C, Jeannin L, **Brondel L**.
 Effet du réentraînement à domicile après réhabilitation respiratoire en institution chez des patients atteints de BPCO.
 20^{ème} congrès de la Société Française de Médecine Physique et de réadaptation (SOFMER), Dijon, octobre 2005.
- Brondel L**.
 Variété alimentaire et satiété sensorielle spécifique.
 Aromagri, Versailles, février 2006.
- Pillard F, Van Wymelbeke V, Garrigue E, Moro C, Crampes F, Berlan M, Glisezinski I, Harant I, Rivière D, **Brondel L**.
 Optimization of fat oxidation during exercise and recovery in overweight men: which is the best exercise intensity?
 a) 10th annual meeting of French society of pharmacology, 73rd annual meeting of society of physiology, 27th pharmacovigilance meeting, 54th APNET seminar and 4th CHU CIC meeting, Montpellier, avril 2006.
 b) Résumé : *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 2007, 20, p155.

Brondel L, Van Wymelbeke V, Hanus C, Romer M, Jiang T, Rigaud D.

Increased food-intake in relation to food variety in humans: is sensory-specific satiety diminished by 'alimentary zapping'?

a) *10th annual meeting of French society of pharmacology, 73rd annual meeting of society of physiology, 27th pharmacovigilance meeting, 54th APNET seminar and 4th CHU CIC meeting*, Montpellier, avril 2006.

b) Résumé : *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 2007, 20, p221.

Van Wymelbeke V, Romer M, Jiang T, Rigaud D, **Brondel L**.

Influence of BMI on sensory-specific satiety with simple foods in humans.

a) *10th annual meeting of French society of pharmacology, 73rd annual meeting of society of physiology, 27th pharmacovigilance meeting, 54th APNET seminar and 4th CHU CIC meeting*, Montpellier, avril 2006.

b) Résumé : *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 2007, 20, p221.

Brondel L.

L'organisation du réseau de réhabilitation respiratoire en Bourgogne.

Congrès « Kinésithérapeute dans un réseau de réhabilitation respiratoire à domicile », Dijon, octobre 2006.

Brondel L, Romer M, Van Wymelbeke V, Jiang T, Rigaud D.

Satiété sensorielle spécifique liée à l'ingestion d'aliments simples : pas d'influence du BMI ?

a) *24^{ème} réunion de l'Association Française d'Etude et de Recherche sur l'Obésité (AFERO)*, Lyon, octobre 2006.

b) Résumé : *Obésité*, 2007, p20.

Van Wymelbeke V, Romer M, Hanus C, Jiang T, Rigaud D, **Brondel L**.

Le « zapping alimentaire » diminue la satiété sensorielle spécifique et augmente la prise alimentaire.

a) *24^{ème} réunion de l'Association Française d'Etude et de Recherche sur l'Obésité (AFERO)*, Lyon, octobre 2006.

b) Résumé : *Obésité*, 2007, p19.

Brondel L, Cabanac M.

Alliesthesia in visual and auditory sensations from environmental signals.

a) *11th annual meeting of French society of pharmacology, 74rd annual meeting of society of physiology, 28th pharmacovigilance meeting*, Toulouse, avril 2007.

b) Résumé : *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 2007, 21 (suppl1), p1.

Brondel L, Van Wymelbeke V, Lauraine G, Romer M, Schaal B.

Influence d'une présentation répétée d'aliments sur la prise alimentaire chez l'Homme.

a) *12th annual meeting of French society of pharmacology, 75rd annual meeting of society of physiology, 29th pharmacovigilance meeting*, Clermont-Ferrand, avril 2008.

b) Résumé : *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 2008, 22 (suppl1), p35.

Brondel L, Nougues P, Touyarou P, Gaumetou O, Romer M.

La privation de sommeil augmente la prise alimentaire et l'activité physique chez l'humain.

a) *26^{ème} réunion de l'Association Française d'Etude et de Recherche sur l'Obésité (AFERO)*, Toulouse, janvier 2009.

b) Résumé : *Obésité*, 2008, p228.

Brondel L, Gaumétou O, Romer M, Touyarou P, Van Wymelbeke V.

Comparison of four dishabituating stimuli on food intake in humans.

a) *13th annual meeting of French society of pharmacology, 76rd annual meeting of society of physiology, 30th pharmacovigilance meeting*, Marseille, avril 2009.

b) Résumé : *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 2009, 23 (suppl .1), p60.

Gigot V, Giroux M, **Brondel L**.

External mechanical work measurement with force platform: a new calculation method to evaluate the mechanical energetic cost in humans.

a) *13th annual meeting of French society of pharmacology, 76rd annual meeting of society of physiology, 30th pharmacovigilance meeting*, Marseille, avril 2009.

b) Résumé : *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 2009, 23 (suppl .1), p86.

Brondel L, Romer M, Landais L, Holley A.

Influence of metabolic state (substrate oxidation ratio) on food liking, food wanting and food consumption in young men.

a) *15th annual meeting of French society of pharmacology, 78rd annual meeting of society of physiology, 32th pharmacovigilance meeting*, Marseille, mars 2011.

b) Résumé : *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 2011, 25 (suppl .1), p97.

Brondel L, Romer M, Nougues P, Touyarou P, Davenne D.

Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men.

a) *15th annual meeting of French society of pharmacology, 78rd annual meeting of society of physiology, 32th pharmacovigilance meeting*, Marseille, mars 2011.

b) Résumé : *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 2011, 25 (suppl .1), p97.

Brindisi MC, Meillon S, **Brondel L**, Vergès B, Pénicaud L.

Influence du Liraglutide (analogue du GLP-1) sur les caractéristiques hédoniques de la prise alimentaire et les performances gustatives, chez les patients diabétiques de type 2. *28^{ème} congrès de la Société Française d'Endocrinologie*, Clermont Ferrand, octobre 2011.

COPIES DES CINQ PUBLICATIONS PRESENTEES