



Neurobiologie de la prise alimentaire

Nicolas Darcel

► To cite this version:

Nicolas Darcel. Neurobiologie de la prise alimentaire. Neurobiologie. Université paris diderot, 2019. tel-04399417

HAL Id: tel-04399417

<https://hal.science/tel-04399417>

Submitted on 17 Jan 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

Dossier de candidature pour l'obtention d'une habilitation à diriger des recherches

Synthèse des activités scientifiques

Nicolas Darcel

Maître de conférences

Département Sciences de la vie et Santé

AgroParisTech

Mars 2018

Table des matières

1	<i>Curriculum vitae</i>	10
2	Travaux de recherche	16
2.1	Originalité des recherches	17
2.2	Cadre structurel des activités de recherche	18
2.2.1	Présentation générale de l'unité PNCA	18
2.2.2	Contexte et objectifs des recherches menées dans l'unité PNCA	20
2.2.3	Les programmes de recherche de l'unité PNCA	22
2.2.3.1	Projet de recherche 1 : Influence de l'apport alimentaire protéique sur les interactions entre le microbiote, les cellules épithéliales intestinales et le tissu lymphoïde associé à l'intestin	22
2.2.3.2	Projet de recherche 2 : Signalisation et métabolisme des nutriments protéiques et énergétiques au niveau de l'axe intestin-foie, homéostasie énergétique, composition corporelle et résistance à l'insuline	23
2.2.3.3	Projet de recherche 3 : La modulation du métabolisme des protéines et des acides aminés en relation avec le syndrome métabolique	24
2.2.3.4	Projet de recherche 4 : Le contrôle de l'ingestion de protéine et leur rôle dans la modulation de l'appétit, des voies de la récompense et de la prise alimentaire	24
2.3	Présentation de la question de recherche	26
2.4	Présentation des travaux de recherche	27
2.4.1	Travaux de recherche chez l'animal	27
2.4.1.1	État de l'art	27
2.4.1.2	Recherches menées sur les mécanismes de détection des nutriments dans le tube digestif	32
2.4.1.3	Recherches menées sur le codage et l'intégration centraux des événements digestifs dans les régions bulbaires	36

2.4.1.4	Recherches menées sur la neuroplasticité et les adaptations dynamiques des voies de signalisation de la satiété et du rassasiement	42
2.4.1.5	Recherches menées sur les effets différentiels des nutriments dans des mélanges ou matrices alimentaires complexes	50
2.4.2	Travaux de recherche chez l'Humain	58
2.4.2.1	État de l'art	58
2.4.2.2	Recherches menées sur les effets du stress sur la prise alimentaire	63
2.4.2.3	Recherches menées sur le rôle du système central de la récompense dans le contrôle de l'ingestion	64
2.4.2.4	Recherches menées sur les aspects dynamiques du système central de la récompense et les bases neurobiologiques du plaisir anticipé	64
2.4.2.5	Recherches menées sur les mécanismes et dynamiques de changements de comportements chez l'humain	70
2.4.3	Conclusion générale sur les travaux de recherche	72
2.4.3.1	Perspectives	72
2.5	Recherche et développement agro-industriel	74
2.5.1	Coordination d'une chaire partenariale	74
2.5.2	Recherche partenariale	75
2.6	Recherche dans le cadre de la coopération internationale	76
2.7	Formation continue	77
2.8	Activités d'expertise scientifique et de conseil	78
2.9	Publications scientifiques et valorisation	79
2.10	Dissémination des savoirs en nutrition auprès du grand public	80
3	Activités d'encadrement de travaux de recherche	82
3.1	Résumé des activités d'encadrement	83
3.2	Direction des travaux de recherche	84
3.2.1	Co-Encadrement de thèse	84
3.2.2	Comités et jurys de thèse externes	85
3.2.3	Encadrement de stages long de master	86
3.3	Activités d'enseignement	87
4	Perspectives	88
4.1	Perspectives de recherche	89
4.2	Perspectives d'enseignement	91

5	Liste des travaux	92
5.1	Publications scientifiques originales	93
5.2	Articles de revues scientifiques et chapitres d'ouvrages	96
5.3	Communications dans des congrès scientifiques	97
5.4	Articles de vulgarisation	100
5.5	Vidéos de vulgarisation scientifique produites	101

Table des figures

2.1	Organisation de l'unité PNCA	19
2.2	Représentation schématique des interactions entre les signaux métaboliques et hédoniques dans le contrôle de la prise alimentaire, d'après Berthoud et al. (2017)	30
2.3	Augmentation de la décharge des potentiels d'actions sur des afférences vagales suite à l'injection d'apo A-IV dans la paroi du duodénum, d'après Glatzle et al. (2004)	34
2.4	Représentation schématique des mécanismes de détection des acides gras à chaîne longue dans la muqueuse du duodénum, d'après Raybould et al. (2006)	35
2.5	Augmentation de la décharge des potentiels d'actions sur des afférences vagales suite à l'administration d'un hydrolysate de protéines (8% <i>peptone</i>) dans la lumière intestinale en présence ou non d'acide 4-aminobenzoïque (AMBA), un inhibiteur compétitif de PepT1 dans la paroi du duodénum, d'après Darcel et al. (2005b)	37
2.6	Une application d'acide linoléique sur la langue augmente l'expression du gène précoce <i>c-fos</i> dans le noyau du faisceau solitaire (NTS) chez la souris, d'après Gaillard et al. (2008)	39
2.7	Effet d'un régime riche en protéines sur l'activation des neurones du NTS, d'après Faipoux et al. (2008)	40
2.8	Présentation de la modélisation tri-dimensionnelle des activations avec Free-D d'après Andrey and Maurin (2005) et Schwarz et al. (2010)	41
2.9	Modèles normalisés est représentations tri-dimensionnelles des distributions de neurones activés par de l'eau, du saccharose ou un hydrolysate de protéines d'après Schwarz et al. (2010)	43
2.10	Effets de régimes hyper-protéiques sur la prise énergétique quotidienne chez le rat, d'après Marsset-Baglieri et al. (2004)	44
2.11	Changement d'expression du gène <i>c-fos</i> suite à la transition d'un régime normoprotéique vers un régime hyper-protéique, d'après Darcel et al. (2005a)	45
2.12	Différences d'activation basales dans l'hypothalamus après 6 semaines d'un régime hyper-protéique ou normo-protéique d'après Zeeni et al. (2010)	47

2.13 Effet d'un régime hyper-lipidique sur la réponse neuronale à une charge calorique, d'après Nefti et al. (2009)	48
2.14 Effet d'un régime hyper-lipidique sur l'expression de gènes codant les récepteurs aux peptides gastro-intestinaux dans les neurones afférents vagues, d'après Nefti et al. (2009)	49
2.15 Différences d'activation neuronale suite à une injection <i>intraveineuse</i> de cholécystokinine avant et après 6 semaines d'un régime hyper-lipidique d'après Zeeni et al. (2010)	51
2.16 Effet d'un régime hyper-lipidique sur les niveaux d'expression du récepteur <i>TrkB</i> dans le cerveau d'après Zeeni et al. (2009)	52
2.17 En condition de régime obésogène, l'installation de l'obésité s'accompagne d'une réorganisation de la distribution de la population de neurones POMC dans le noyau arqué de l'hypothalamus d'après (Tomé et al. (2016) ; Guillaumin <i>et al.</i> en préparation).	53
2.18 Influence de la présence de lipides dans la matrice alimentaire sur l'effet des fibres sur la satiété, d'après Rasoamanana et al. (2012a)	55
2.19 Effet d'un accès intermittent à de l'eau sucrée sur l'évolution du poids corporel chez la souris, d'après Soto et al. (2015a)	56
2.20 Une satiété moins marquée est associée à une activité plus importante dans l'hypothalamus et le système central de la récompense (Soto <i>et al.</i> en préparation).	57
2.21 Représentation schématique des bases neurales des décisions alimentaires, d'après Berthoud et al. (2017)	62
2.22 Modulation de la composition corporelle et du poids chez des souris calmes (d'après Gurfein et al. (2012))	66
2.23 Mise en évidence d'un effet du plaisir anticipé pour des divergences faibles entre plaisir attendu et plaisir perçu d'après (Davidenko et al., 2015).	67
2.24 Différences d'activation neuronale entre les sujets "assimilateurs" et "non assimilateurs" pour deux amplitudes de divergence entre plaisir attendu et plaisir perçu, d'après Davidenko <i>et al.</i> , (en révision <i>NeuroImage</i>).	69

Liste des Abréviations

<i>dβH</i>	: Dopamine beta-hydroxylase
AlimH	: Département Alimentation humaine de l'INRA
AMBA	: Acide 4-aminobenzoïque
AMPK	: AMP-activated protein kinase
AP-HP	: Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
apo A-IV	: Apolipoprotéine A-IV
BDNF	: <i>Brain derived neurotrophic factor</i>
BOLD signal	: Signal IRM dépendant du niveau d'oxygénation du sang
CCK	: Cholécystokinine
Chaire ANCA	: Chaire Aliment, Nutrition, Comportement, Alimentaire
CIFRE	: Conventions Industrielles de Formation par la REcherche
CNRS	: Centre National de la Recherche Scientifique
Collectif SVAD	: Collectif d'artistes : Scientifique, Vidéaste, Animateur, Dessinateur
CSGA	: Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, INRA, Dijon
DIDIT	: Méta-programme <i>Diet Impacts and Determinants, Interactions and Transitions</i> de l'INRA
EEG	: Électroencéphalographie
EFSA	: Autorité européenne de sécurité des aliments
ENS-INSEAD	: École Normale Supérieure, Institut Européen d'Administration des Affaires
EREN	: Équipe mixte INSERM INRA Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle
FAO	: Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture
FAT/CD36	: <i>Fatty acid translocase / cluster of differentiation 36 receptor</i>
FOS	: Fructo-oligosaccharides
GABA	: Acide Gama Amino Butyrique
GCN2	: Eukaryotic initiation factor-2 kinase, general control non derepressible
GENIAL	: Unité INRA Ingénierie Procédés Aliments
GG	: Guar Gum
GLP-1	: Glucagon-Like Peptide 1
GMPA	: Unité INRA Génie et Microbiologie des Procédés Alimentaires
IDEX	: Initiative d'excellence des investissements d'avenir
INRA	: Institut National de la Recherche Agronomique
IRMf	: Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
LECLA	: École : Lettres, Communications, Langues, Arts
M2 NSA	: Master 2 Nutrition et Sciences de l'Aliment
MEMRI	: Imagerie par Résonance Magnétique Contrastée au Manganèse
Micalis	: Unité INRA Microbiologie de l'alimentation au service de la santé
MOOC	: Massive open online course
NAcc	: <i>nucleus accumbens</i>
NTS	: <i>nucleus tractus solitarius</i> , Noyau du Faisceau Solitaire
NUSISCO	: <i>Nutrient Sensing in Satiety Control and Obesity, Marie Curie Host Fellowships, FP6</i>
OFC	: <i>Orbital Frontal Cortex</i> , Cortex Orbito-Frontal

OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PepT1	: <i>Peptide Transporter 1</i> , co-transporteur proton-oligopeptides
PNCA	: Unité INRA de Physiologie de la Nutrition et du Comportement Alimentaire
POMC	: Pro-opiomélanocortine
SGLT-3	: <i>Sodium-glucose Transporter type 3</i> , co-transporteur sodium-glucose de type 3
SPOC	: Small Private Online Course
SSW	: <i>Sugar sweetened water</i> , boissons sucrées
TrkB	: <i>Tyrosine kinase receptor type B</i>
UFR	: Unité de Formation et de Recherche
UMR	: Unité Mixte de Recherche

Chapitre 1

Curriculum vitæ

NICOLAS DARCEL

INFORMATIONS ET CONTACT

- *Maître de Conférences AgroParisTech*
- Département Sciences de la vie et Santé, AgroParisTech
- Unité INRA/AgroParisTech de Physiologie de la Nutrition et du Comportement Alimentaire, 16 rue Claude Bernard, F-75005 Paris, France
- Adresse e-mail : nicolas.darcel@agroparistech.fr
- né le : 16 Février 1980

PARCOURS UNIVERSITAIRE ET DIPLÔMES

- **2005-2006.** Post Doctorat : Institut National Agronomique Paris-Grignon, Unité INRA 914 Physiologie de la nutrition et du comportement alimentaire, France. Pr. Daniel Tomé. Neuroplasticité des voies de la satiété.
- **2001-2005.** Doctorat en Nutrition : *School of Veterinary Medicine University of California, Davis*, États Unis. Dr. Helen Raybould / Institut National Agronomique Paris Grignon, Unité INRA 914 Physiologie de la nutrition et du comportement alimentaire, France. Pr. Daniel Tomé. *La viscéro-sensibilité chimique intestinale, implication pour le contrôle de la prise alimentaire chez le rat.*
- **2000-2001.** Diplôme d'Études Approfondies, Sciences Alimentaires, Institut National Agronomique Paris Grignon
- **1999-2001.** Diplôme d'ingénieur, Ecole Nationale Supérieure d'Agronomie de Montpellier

ACTIVITÉS ACTUELLES

- **Enseignement, depuis 2006.** Membre de l'UFR biologie et Nutrition Humaine d'AgroParisTech, enseignements en sciences du comportement alimentaire à AgroParisTech.
- **Recherche, depuis 2006.** Membre de l'équipe métabolisme protéino-énergétique et comportement alimentaire (Dalila Azzout) de l'unité 0914 INRA/AgroParisTech en charge des études de neurobiologie du comportement et d'imagerie cérébrale.
- **Coordination de Chaire de mécénat, depuis 2011.** Coordinateur de la chaire d'enseignement et de recherche « Aliment Nutrition et Comportement Alimentaire », Chaire ANCA (Chaire AgroParisTech d'enseignement et de recherche soutenue par Danone Nutricia Research et la Fondation Louis Bonduelle).

- **Activités d'évaluation et d'expertise, depuis 2016.** : Évaluation de programmes d'éducation nutritionnelle (évaluateur externe pour l'association *Play International*)
 - **Relecture et édition d'articles, depuis 2006.** : relecteur régulier pour plusieurs revues scientifiques à comité de lecture, *Frontiers in Nutrition*, *Frontiers in Neurosciences*, *Nutrition Journal*, *European Journal of Nutrition*, *PLOS one*, *Appetite*, éditeur invité *Appetite*, Special Issue on *Food Reward and Nutrition*
-

DISTINCTIONS ET SOCIÉTÉS SAVANTES

- **Prix de thèse de la Société Française de Nutrition**, Décembre 2004.
 - **Membre de la Société Française de Nutrition**
 - **Membre de l'Association Française d'Étude et de Recherche sur l'Obésité**
 - **Membre de l'Institut Danone**
 - **Membre de la société américaine des neurosciences (*Society For Neuroscience*)**
-

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES ORIGINALES

1. Glatzle, J., **Darcel, N.**, Rechs, A.J., Kalogeris, T.J., Tso, P., and Raybould, H.E. (2004). Apolipoprotein A-IV stimulates duodenal vagal afferent activity to inhibit gastric motility via a CCK1 pathway. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 287, R354-359.
2. **Darcel, N.**, Fromentin, G., Raybould, H.E., Gougis, S., Gietzen, D.W., and Tomé, D. (2005a). Fos-positive neurons are increased in the nucleus of the solitary tract and decreased in the ventromedial hypothalamus and amygdala by a high-protein diet in rats. *J. Nutr.* 135, 1486–1490.
3. **Darcel, N.**, Liou, A.P., Tomé, D., and Raybould, H.E. (2005b). Activation of vagal afferents in the rat duodenum by protein digests requires PepT1. *J. Nutr.* 135, 1491–1495.
4. Freeman, S.L., Bohan, D., **Darcel, N.**, and Raybould, H.E. (2006). Luminal glucose sensing in the rat intestine has characteristics of a sodium-glucose cotransporter. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 291, G439-445.
5. Faipoux, R., Tomé, D., Gougis, S., **Darcel, N.**, and Fromentin, G. (2008). Proteins activate satiety-related neuronal pathways in the brainstem and hypothalamus of rats. *J. Nutr.* 138, 1172–1178.
6. Gaillard, D., Laugerette, F., **Darcel, N.**, El-Yassimi, A., Passilly-Degrace, P., Hichami, A., Khan, N.A., Montmayeur, J.-P., and Besnard, P. (2008). The gustatory pathway is involved in CD36-mediated orosensory perception of long-chain fatty acids in the mouse. *FASEB J.* 22, 1458–1468.

-
7. Guillocheau, E., Davidenko, O., Marsset-Baglieri, A., **Darcel, N.**, Gaudichon, C., Tomé, D. and Fromentin, G., (2017). Expected satiation alone does not predict actual intake of desserts. *Appetite* 123, 183–190.
 8. Paulino, G., **Darcel, N.**, Tome, D., and Raybould, H. (2008). Adaptation of lipid-induced satiation is not dependent on caloric density in rats. *Physiol. Behav.* 93, 930–936.
 9. Nefti, W., Chaumontet, C., Fromentin, G., Tomé, D., and **Darcel, N.** (2009). A high-fat diet attenuates the central response to within-meal satiation signals and modifies the receptor expression of vagal afferents in mice. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 296, R1681-1686.
 10. Zeeni, N., Chaumontet, C., Moyse, E., Fromentin, G., Tardivel, C., Tome, D., Jean, A., and **Darcel, N.** (2009). A positive change in energy balance modulates TrkB expression in the hypothalamus and nodose ganglia of rats. *Brain Res.* 1289, 49–55.
 11. Zeeni, N., Nadkarni, N., Bell, J.D., Even, P.C., Fromentin, G., Tome, D., and **Darcel, N.** (2010). Peripherally injected cholecystokinin-induced neuronal activation is modified by dietary composition in mice. *Neuroimage* 50, 1560–1565.
 12. Schwarz, J., Burguet, J., Rampin, O., Fromentin, G., Andrey, P., Tomé, D., Maurin, Y., and **Darcel, N.** (2010). Three-dimensional macronutrient-associated Fos expression patterns in the mouse brainstem. *PLoS ONE* 5, e8974.
 13. Calvez, J., Fromentin, G., Nadkarni, N., **Darcel, N.**, Even, P., Tomé, D., Ballet, N., and Chaumontet, C. (2011). Inhibition of food intake induced by acute stress in rats is due to satiation effects. *Physiol. Behav.* 104, 675–683.
 14. Rasoamanana, R., Chaumontet, C., Nadkarni, N., Tomé, D., Fromentin, G., and **Darcel, N.** (2012). Dietary fibers solubilized in water or an oil emulsion induce satiation through CCK-mediated vagal signaling in mice. *J. Nutr.* 142, 2033–2039.
 15. Gurfein, B.T., Stamm, A.W., Bacchetti, P., Dallman, M.F., Nadkarni, N.A., Milush, J.M., Touma, C., Palme, R., Di Borgo, C.P., Fromentin, G., Lown-Hecht, R., Konsman, J.P., Acree, M., Premenko-Lanier, M., **Darcel, N.**, Hecht, F.M., Nixon, D.F. (2012). The calm mouse : an animal model of stress reduction. *Mol. Med.*, 18 :606-17.
 16. Zeeni, N., Daher, C., Fromentin, G., Tome, D., **Darcel, N.**, and Chaumontet, C. (2013). A cafeteria diet modifies the response to chronic variable stress in rats. *Stress* 16, 211–219.
 17. Rasoamanana, R., Even, P.C., **Darcel, N.**, Tomé, D., and Fromentin, G. (2013). Dietary fibers reduce food intake by satiation without conditioned taste aversion in mice. *Physiol. Behav.* 110–111, 13–19.

18. Gurfein, B.T., Davidenko, O., Premenko-Lanier, M., Milush, J.M., Acree, M., Dallman, M.F., Touma, C., Palme, R., York, V.A., Fromentin, G., **Darcel, N.**, Nixon, D.F., Hecht, F.M. (2014). Environmental enrichment alters splenic immune cell composition and enhances secondary influenza vaccine responses in mice. *Mol. Med.* 20, 179–190.
19. Hadri, Z., Chaumontet, C., Fromentin, G., Even, P.C., **Darcel, N.**, Bouras, A.D., Tomé, D., and Rasoamanana, R. (2015). Long term ingestion of a preload containing fructo-oligosaccharide or guar gum decreases fat mass but not food intake in mice. *Physiol. Behav.* 147, 198–204.
20. Soto, M., Chaumontet, C., Even, P.C., Nadkarni, N., Piedcoq, J., **Darcel, N.**, Tomé, D., and Fromentin, G. (2015). Intermittent access to liquid sucrose differentially modulates energy intake and related central pathways in control or high-fat fed mice. *Physiol. Behav.* 140, 44–53.
21. Davidenko, O., Delarue, J., Marsset-Baglieri, A., Fromentin, G., Tomé, D., Nadkarni, N., and **Darcel, N.** (2015). Assimilation and contrast are on the same scale of food anticipated - experienced pleasure divergence. *Appetite* 90, 160–167.
22. Zeeni, N., Bassil, M., Fromentin, G., Chaumontet, C., **Darcel, N.**, Tome, D., and Daher, C.F. (2015). Environmental enrichment and cafeteria diet attenuate the response to chronic variable stress in rats. *Physiol. Behav.* 139, 41–49.
23. Gamburzew, A., **Darcel, N.**, Gazan, R., Dubois, C., Maillot, M., Tomé, D., Raffin, S., and Darmon, N. (2016). In-store marketing of inexpensive foods with good nutritional quality in disadvantaged neighborhoods : increased awareness, understanding, and purchasing. *Int J Behav Nutr Phys Act* 13, 104.
24. Godefroy, V., Trinchera, L., **Darcel, N.**, and Rigal, N. (2017). Behavioural measures of child's eating temperament and their link with BMI. *Appetite* 110, 6–14.
25. Guillocheau, E., Davidenko, O., Marsset-Baglieri, A., **Darcel, N.**, Gaudichon, C., Tomé, D., and Fromentin, G. (2017). Expected satiation alone does not predict actual intake of desserts. *Appetite* 123, 183–190.
26. Hadri, Z., Rasoamanana, R., Fromentin, G., Azzout-Marniche, D., Even, P.C., Gaudichon, C., **Darcel, N.**, Bouras, A.D., Tomé, D., and Chaumontet, C. (2017). Fructo-oligosaccharides reduce energy intake but do not affect adiposity in rats fed a low-fat diet but increase energy intake and reduce fat mass in rats fed a high-fat diet. *Physiol. Behav.* 182, 114–120.
27. Akkoyunlu, S., Manfredotti, C., Cornuéjols, A., **Darcel, N.**, Delaere, F. (2017). Investigating substitutability of food items in consumption data, *Health Recommender Systems*. p. 27-31.
28. Chaumontet, C., Recio, I., Fromentin, G., Benoit, S., Piedcoq, J., **Darcel, N.**, Tome, D. (2018). Protein Status Modulates the Rewarding Value of Meals according to their Protein Content in

Rats. Journal of Nutrition *Accepted, in press.*

29. Davidenko O., Bonny J.-M., Morrot G., Jean B., Claise B., Ben Moussa, A., Fromentin G., Tomé D., Nadkarni N. and **Darcel N.**, (*exp.* 2018). Differences in BOLD responses to unexpected taste stimuli reflect behavioral effects of expectations. *NeuroImage (2nde révision)*.

ARTICLES DE REVUE SCIENTIFIQUE ET CHAPITRES D'OUVRAGES

1. Raybould, H.E., Glatzle, J., Freeman, S.L., Whited, K., **Darcel, N.**, Liou, A., and Bohan, D. (2006). Detection of macronutrients in the intestinal wall. *Auton Neurosci* 125, 28–33.
2. Tomé, D., Schwarz, J., **Darcel, N.**, and Fromentin, G. (2009). Protein, amino acids, vagus nerve signaling, and the brain. *Am. J. Clin. Nutr.* 90, 838S–843S.
3. Potier, M., **Darcel, N.**, and Tomé, D. (2009). Protein, amino acids and the control of food intake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 12, 54–58.
4. Fromentin, G., **Darcel, N.**, Chaumontet, C., Marsset-Baglieri, A., Nadkarni, N., and Tomé, D. (2012). Peripheral and central mechanisms involved in the control of food intake by dietary amino acids and proteins. *Nutr Res Rev* 25, 29–39.
5. Rasoamanana, R., **Darcel, N.**, Fromentin, G., and Tomé, D. (2012). Nutrient sensing and signalling by the gut. *Proc Nutr Soc* 71, 446–455.
6. Journel, M., Chaumontet, C., **Darcel, N.**, Fromentin, G., and Tomé, D. (2012). Brain responses to high-protein diets. *Adv Nutr* 3, 322–329.
7. Davidenko, O., **Darcel, N.**, Fromentin, G., and Tomé, D. (2013). Control of protein and energy intake - brain mechanisms. *Eur J Clin Nutr* 67, 455–461.
8. **Darcel, N.**, and Tomé, D. (2016). Editorial : How can food pleasure drive healthy eating habits ? *Appetite* 104, 1–2.
9. **Darcel N.** 2017. Neurobiologie du comportement alimentaire, *in* Peretti, N., and Bargiacchi, A. (2017). *Troubles des conduites alimentaires de l'enfant et de l'adolescent* (Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson).

Chapitre 2

Travaux de recherches

2.1 Résumé sur l'originalité des recherches

Le sujet de mes recherches est la neurobiologie du comportement alimentaire, je m'intéresse au codage dans le cerveau des informations relatives aux événements associés à la consommation alimentaire et tout particulièrement aux événements en lien avec l'ingestion de protéines (modalités neuronales de codage et de représentation, critères de préférences et de choix). Si mon activité de recherche est aujourd'hui menée principalement chez l'humain, elle a longtemps été majoritairement menée chez l'animal (rat et souris). Les techniques utilisées consistaient principalement à mesurer les réponses du système nerveux central et reposaient chez l'animal sur des protocoles d'immuno-marquage, de biologie moléculaire et d'imagerie cérébrale *in vivo*, et chez l'Humain sur des approches de neurosciences cognitives, de psychologie expérimentale et d'imagerie cérébrale (Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle, IRMf). Les résultats des travaux menés jusqu'alors ont contribué à établir que la détection et la signalisation des macro-nutriments dans le tube digestif reposent sur l'activité de systèmes de transporteurs modifiés ou de systèmes sensoriels au fonctionnement très voisins des systèmes de transporteurs qui assurent l'absorption des nutriments. Les résultats de mes recherches ont ensuite permis d'établir que l'encodage des informations relatives à la détection périphérique des nutriments se fait selon un codage précisément ordonné au niveau du bulbe rachidien et qu'il existe, dans le NTS, des ensembles de neurones spatialement distincts spécifiquement activés par la présence de certains types de nutriments dans le tube digestif. Mes travaux de recherche se sont ensuite concentrés sur les modulations possibles de ces voies de signalisation et permis d'établir que les processus d'adaptation des voies du contrôle de l'ingestion reposent sur des mécaniques de désensibilisation mais aussi sur des mécanismes de neuroplasticité structurelle au niveau du système nerveux central. Enfin mes recherches ont porté sur la participation du plaisir alimentaire dans le contrôle de l'ingestion et permis de mieux comprendre les bases neurobiologiques du fonctionnement séquentiel et inter-temporel de la récompense alimentaire ainsi que de souligner l'importance critique des mécanismes attentionnels dans le contrôle de l'ingestion.

2.2 Cadre structurel des activités de recherche

Mon activité de recherche s'effectue depuis 2005 dans l'UMR 914 AgroParisTech / INRA / Université Paris-Saclay : Physiologie de la Nutrition et du Comportement Alimentaire (PNCA) cette unité est dirigée par Claire Gaudichon (directeur adjoint : François Blachier.)

2.2.1 Présentation générale de l'unité PNCA

L'unité est rattachée au département « AlimH » de l'INRA. Les recherches de cette unité sont centrées sur le rôle des nutriments énergétiques, et plus particulièrement des protéines alimentaires, dans le contrôle de la prise alimentaire, de la composition corporelle et du poids.

L'unité PNCA réunit, sur différents sites franciliens, des enseignants-chercheurs et du personnel de recherche AgroParisTech, INRA, CNRS et AP-HP. L'unité est à ce jour composée de 29 chercheurs et ingénieurs, 9 techniciens, 15 doctorants et un chercheur étranger invité. L'unité est rattachée au département « Sciences de la Vie et Santé » d'AgroParisTech et au département « AlimH » de l'INRA. L'unité PNCA est principalement implantée sur le site AgroParisTech de la rue Claude Bernard où elle dispose de bureaux, de laboratoires, d'une plateforme d'analyse et d'une animalerie rongeurs. L'unité est en outre partie intégrante du projet de l'Université Paris-Saclay du fait de sa future localisation dans le bâtiment commun INRA/AgroParisTech du campus. L'unité est un des membres fondateurs du Centre de Recherche en Nutrition Humaine d'Ile-de-France (CRNH-IdF). Elle dispose dans ce cadre, d'un centre d'investigation, pour la conduite d'expérimentations cliniques, sur le site de l'hôpital Avicenne à Bobigny (Seine Saint-Denis) ; 4 cliniciens et hospitalo-universitaires de ce CHU sont rattachés à l'unité. Enfin une chaire partenariale (Chaire Aliment, Nutrition, Comportement Alimentaire - Chaire ANCA) est hébergée au sein de l'unité, j'assure la coordination de cette chaire depuis 2011.

Les activités de l'unité comprennent, outre la recherche dans le domaine de la nutrition et du comportement alimentaire humain, des activités de développement (recommandations nutritionnelles et santé publique, expertise, conseil et aide à l'innovation) et des activités d'enseignement et de formation dans le cadre d'AgroParisTech (formation d'ingénieur AgroParisTech, filière Master, formation doctorale, formation permanente, apprentissage). L'organisation du laboratoire est présentée en figure 2.1.



AgroParisTech UMR PNCA, AgroParisTech, INRA, Université Paris-Saclay

29 chercheurs /ingénieurs (13 AgroParisTech, 11 INRA, 3 APHP, 1 CNRS, 1 INSERM)
9 Techniciens (5 INRA, 4 AgroParisTech), 15 doctorants et 1 chercheur étranger

INRA INSTITUT DES SCIENCES ET INDUSTRIES DU VIVANT ET DE L'ENVIRONNEMENT
Paris Institute of Technology for Life, Food and Environmental Sciences

Organisation de l'unité	
Directrice Directeur adjoint	Claire GAUDICHON François BLANCHIER
Gestion Administrative et Financière	Hélène JARDIN TR Marie-Dominique LUCENAY AJA André LEGRAND AJA
Budget	François MARIOTTI Anne-Marie DAVILA
RH	Dominique HERMIER
Assurance Qualité	Catherine CHAUMONTET
Hygiène et Sécurité	Véronique MATHÉ
Communication interne	Annaig LAN
Communication externe	Hélène FOUILLET
Relations enseignement recherche	Jean François HUNEAU
Plateaux techniques:	
Animalerie	Catherine CHAUMONTET Morgane DUFAY (AT)
Spectrométrie de masse	Nadedza KHODOROVA
Labo Biologie moléculaire	Dalila AZZOUT-MARNICHE
Calorimétrie/prise alimentaire	Patrick EVEN
Labo culture cellulaire	Anne BLAIS
Labo microbiologie	Anne-Marie DAVILA
Labo spectroscopie et chromatographie	Nathalie LOCQUET

Equipe 2 : Métabolisme protéique, homéostasie énergétique et comportement alimentaire	
Cheorge ARINEI	PH
Dalila AZZOUT-MARNICHE responsable d'équipe	MC
Juliane CALVEZ	CR
Catherine CHAUMONTET	IR
Nicolas DARCEL	MC
Olga DAVIDENKO	MCC
Patrick EVEN	CR
Angélique FOUCAULT-SIMONIN	TR
Gilles FROMENTIN	IR
Claire GAUDICHON	PR
Vilmara HUDRY	TR
Nadedza KHODOROVA	IR
Julien PIEDCOQ	AI
Daniel TOME	PR
Suzanne HIGGS	Chercheur invité
Nathalie ATALLAH	Doctorant
Chloé BROUZES	Doctorant
Axel GAMBURZEW	Doctorant
Florence GUILLIN	Doctorant
Joanna MORRO	Doctorant
Romain TESSIER	Doctorant

Groupe : Analyse, Chimimétrie, Modélisation	
Delphine BOUVIERESSE	CR
Christophe CORDELLA responsable de groupe	IR
Nathalie LOCQUET	IR
Antoine LABORDE	Doctorant
Omar DIB	Doctorant
Miguel De FIGUEROA	Doctorant
Anna HUA	Doctorant

Chaire ANCA	
Daniel TOME	Président
Nicolas DARCEL	Directeur
Aurélien ZUNINO	Ingénieur
Manon DUGRE	Ingénieur

Equipe 1 : Apport protéique et adaptations intestinales	
Mireille ANDRIAMIHAJA	Ingénieur
Lucie ARMAND	MC
Christophe BARRAT	PU-PH
Robert BENAMOUZIG	PU-PH
Pierre-Henri BENETTI	MC
François BLANCHIER responsable d'équipe	DR
Anne BLAIS	Chercheur
Marta CULETTO	IE
Anne-Marie DAVILA	MC
Corine DELTEIL	TR
Annaig LAN	MC
Gabrielle CARLIN	Doctorant
Sandra VIDAL	Doctorant

Equipe 3 : Protéines, métabolisme des acides aminés et prévention du syndrome métabolique	
Hélène FOUILLET	CR
Dominique HERMIER	DR
Jean-François HUNEAU	Pr
François MARIOTTI, responsable d'équipe	PR
Véronique MATHÉ	TR
Annie QUIGNARD-BOULANGE	DR
Eric SCHOONEJANS	CR
Yoni HASSLER	TR contractuel
Trenton DAILEY-CHWALIBOG	Doctorant
Erwan DE GAVELLE	Doctorant
Olivier MANTHA	Doctorant

Janvier 2018

FIGURE 2.1 – Organisation de l'unité PNCA AgroParisTech, INRA, Université Paris Saclay au 1^{er} janvier 2018.

2.2.2 Contexte et objectifs des recherches menées dans l'unité PNCA

La démarche générale des recherches menées dans l'UMR PNCA consiste à évaluer l'impact de manipulations de la composition en macro-nutriments protéiques et énergétiques du régime sur la modulation de fonctions métaboliques (synthèse protéique, métabolisme énergétique, inter-conversions métaboliques), de fonctions physiologiques (fonctions digestives, fonction hépatique, système nerveux, système cardio-vasculaire), de marqueurs de l'homéostasie corporelle et du phénotype (adiposité, masse musculaire, masse osseuse), et des facteurs de risques associés à des dysfonctionnements chroniques métaboliques et dégénératifs (sensibilité à l'insuline, inflammation, métabolisme des lipides).

Plus précisément, les programmes de recherche développés dans l'unité visent à : (i) suivre l'assimilation des protéines, à en comprendre les mécanismes de régulation et mesurer ses conséquences métaboliques et fonctionnelles au niveau local et systémique, (ii) évaluer les facteurs modulant l'assimilation et l'utilisation métabolique des protéines et comprendre comment s'équilibre ainsi le métabolisme protéique et énergétique chez l'homme, (iii) évaluer les facteurs modulant la prise alimentaire et les signaux métaboliques qui y sont associés. L'unité est organisée en trois équipes qui constituent la structure du projet actuel : l'équipe 1 (F. Blachier) : Apports protéiques et adaptations intestinales, l'équipe 2 (D. Azzout) : Métabolisme protéique, homéostasie énergétique et comportement alimentaire et l'équipe 3 (F. Mariotti) : Protéines, métabolisme des acides aminés (AA) et prévention du syndrome métabolique. Mes activités de recherche s'inscrivent dans la thématique de recherche de l'équipe 2, et contribuent à l'objectif général de cette équipe qui est de comprendre l'influence de la composition en macronutriments du régime sur l'homéostasie protéino-énergétique, le contrôle de la prise alimentaire et la satiété.

Les programmes de recherche s'intéressent pour partie au rôle de relais de l'intestin et du microbiote intestinal, de l'axe intestin-foie, et de l'axe intestin/foie-cerveau dans les réponses aux manipulations nutritionnelles de l'apport protéique. Les études évaluent au niveau de ces structures l'impact de ces manipulations nutritionnelles sur l'expression génique, le métabolisme et la production de signaux cellulaires et hormonaux et leur influence sur différentes réponses fonctionnelles : 1) au niveau viscéral (microbiote, intestin, foie), sur la physiologie, le métabolisme et le statut inflammatoire de l'intestin et du foie ; 2) au niveau des tissus splanchniques et périphériques, sur le métabolisme protéique et énergétique en relation avec l'homéostasie corporelle, la résistance à l'insuline et le syndrome métabolique ; 3) au niveau central, sur les voies de contrôle de l'ingestion de protéine et de l'homéostasie énergétique, les voies de la récompense et la modulation de la prise alimentaire.

Ces études concernent des situations physiologiques, des situations de rupture de l'homéostasie (régimes restreints, régimes déséquilibrés et en particulier les régimes riches en protéines) et des situations de dysfonctionnements métaboliques pré-pathologiques ou pathologiques (surpoids, sarcopénie, syndrome métabolique). La question de la biodisponibilité des protéines et des acides aminés reste une question d'actualité qui concerne les processus digestifs, les profils d'expression génique au niveau de l'axe intestin/foie et les cinétiques de mise à disposition des acides aminés vers les tissus périphériques. Diverses incertitudes doivent être résolues concernant par exemple l'influence de l'apport protéique sur le gradient d'expression génique le long de l'intestin et au niveau hépatique, les modifications induites au niveau de la composition du microbiote intestinal, la nature des métabolites issus de son activité et les conséquences sur la physiologie de la muqueuse intestinale et sur le métabolisme hépatique, le rôle du foie dans le métabolisme des acides aminés et leur orientation vers les voies protéinogènes ou vers les voies énergétiques. Les données sur l'impact de l'apport en protéine sur le contrôle de la prise alimentaire et sur divers biomarqueurs de risque de pathologies métaboliques et sur les conséquences d'une modulation quantitative et/ou qualitative de l'apport protéique sur l'expression des facteurs de risque associés au syndrome métabolique, et, plus particulièrement, sur ses manifestations précoces (inflammation, résistance à l'insuline, dysfonction endothéliale vasculaire) restent inexistantes ou contradictoires.

Les travaux sont menés sur modèles *in vitro* cellulaires et tissulaires, *in vivo* sur modèles animaux et par des approches cliniques. Les études font appel à différentes approches de physiologie et physiopathologie de la nutrition et d'analyse du comportement chez le rongeur et chez l'Homme. Le lien entre recherche fondamentale et recherche clinique est un point fort de l'unité qui possède une expérience de longue date dans les techniques d'exploration des fonctions digestives et dans les méthodes d'exploration du métabolisme protéique et énergétique et des flux inter-organes de nutriments utilisant la calorimétrie indirecte, les techniques de traceurs isotopes stables et la modélisation compartimentale. L'unité possède aussi une expertise importante dans le domaine de l'analyse du comportement alimentaire chez l'animal et chez l'homme. Les études font aussi intervenir des analyses du transcriptome et du métabolome, des analyses biochimiques des nutriments, de métabolites et des hormones, et différentes explorations fonctionnelles telles que statut redox, insulino-résistance, inflammation ou fonction endothéliale. Récemment, l'unité a mis en place des approches de neurophysiologie expérimentale et les méthodes d'imagerie appliquées à la mesure de la composition corporelle et à l'analyse de l'activité de différentes zones cérébrales impliquées dans le comportement alimentaire. Enfin, pour des études mécanistiques cellulaires et moléculaires, des cultures de lignées cellulaires tels que les cellules épithéliales intestinales, les colonocytes, les hépatocytes, les cellules immunitaires, les adipocytes ou les cellules osseuses sont pratiquées en routine dans le laboratoire.

2.2.3 Les programmes de recherche de l'unité PNCA

Ces programmes de recherche sont en forte cohérence avec les orientations du département AlimH ainsi qu'avec la politique de l'INRA et d'AgroParisTech en Île de France. Pour le département AlimH, les projets de recherche s'inscrivent totalement dans le champ thématique 1 "*Comprendre et agir sur les déterminants des comportements et choix alimentaires*" et dans le champ thématique 2 "*Analyser et comprendre les relations de causalité entre alimentation-santé et bien-être*". L'unité a été coordinatrice associée du projet intégré "PleasIn" (choix et plaisir alimentaire) puis d'un projet PAV (protéines animales et protéines végétales) dans le cadre du méta-programme DIDIT (*Diet Impacts and Determinants, Interactions and Transitions*) de l'INRA. L'unité est aussi membre actif de la mise en place d'un réseau de laboratoires INRA franciliens sur le thème de l'alimentation, incluant une forte composante de physiologie digestive, et regroupant des expertises en technologie et sciences de l'aliment (GMPA, GENIAL), en nutrition et comportement alimentaire (PNCA), en épidémiologie nutritionnelle (EREN), en microbiologie (Micalis) et en sciences économiques et sociales (ALISS). Enfin tous les 2 ans l'unité anime un réseau de plus de 50 chercheurs internationaux sur les questions de comportement alimentaire au travers de la tenue du *Benjamin Franklin - Lafayette Seminar*.

2.2.3.1 Projet de recherche 1 : Influence de l'apport alimentaire protéique sur les interactions entre le microbiote, les cellules épithéliales intestinales et le tissu lymphoïde associé à l'intestin

Le but de ces travaux est de déterminer les conséquences de modifications du régime alimentaire (apport quantitatif et qualitatif en protéines) sur la physiologie et la physiopathologie de la muqueuse intestinale. Ces travaux portent en particulier sur les effets du niveau d'apport protéique sur la composition et les capacités métaboliques du microbiote et sur la composition des contenus intestinaux en métabolites bactériens. Une fraction des protéines alimentaires et des protéines endogènes échappe à la digestion dans l'intestin grêle et passe la jonction iléo-caecale où elles subissent l'action des protéases bactériennes et de la fraction résiduelle des protéases pancréatiques. Les acides aminés libérés sont des substrats utilisés par le microbiote pour générer des métabolites de structure variée, dont certains exercent des effets sur les cellules épithéliales ou agissent au niveau systémique après absorption. Les effets sur l'épithélium peuvent être de nature bénéfique ou délétère en fonction des concentrations des métabolites dans la lumière intestinale, de la fraction libre ou liée de ces métabolites, de la durée de la stase colique, des capacités des cellules épithéliales coliques à les métaboliser et des effets de ces composés sur le métabolisme et le renouvellement des cellules épithéliales intestinales. Les effets de ces métabolites sur les cellules épithéliales en lien avec le renouvellement rapide de l'épithélium intestinal, les fonctions d'absorption et de barrière sélective de cet épithélium et les fonctions immunitaires

en lien avec les processus inflammatoires dans la muqueuse intestinale sont également étudiés. Les effets des métabolites bactériens en excès sur la viabilité, le métabolisme énergétique et les processus permettant un renouvellement coordonné de l'épithélium colique ainsi que l'étude des systèmes de détoxification des cellules épithéliales intestinales représentent une part importante de ces recherches.

2.2.3.2 Projet de recherche 2 : Signalisation et métabolisme des nutriments protéiques et énergétiques au niveau de l'axe intestin-foie, homéostasie énergétique, composition corporelle et résistance à l'insuline

Les nutriments protéiques et énergétiques génèrent des flux métaboliques et des signaux au niveau de l'axe intestin-foie qui concourent au contrôle du métabolisme protéique et énergétique splanchnique et périphérique. Ces signaux incluent en particulier les profils et les cinétiques de mise à disposition de nutriments, la production de métabolites issus de l'activité du microbiote intestinal et la production de neuromédiateurs, cytokines et hormones. Les études évaluent les conséquences d'une modulation quantitative et/ou qualitative de l'apport protéique sur le contrôle de l'expression génique et l'orientation des voies métaboliques au niveau intestinal et hépatique en évaluant en particulier la modulation de l'activité de facteurs cellulaires du contrôle métabolique tels que les voies de signalisation de l'insuline, la voie mTOR (mammalian target of rapamycin), la voie AMPK (AMP-activated protein kinase) et la voie GCN2 (eukaryotic initiation factor-2 kinase, general control non derepressible). Ces voies interviennent en conjonction avec d'autres facteurs dans le contrôle des systèmes de transport de nutriments, de la synthèse protéique mais aussi dans la production de glucose et le métabolisme des acides gras. Outre le contrôle du métabolisme splanchnique et de l'accumulation intra-hépatique de lipides, ces processus concourent au contrôle du métabolisme périphérique (tissu adipeux, muscle, peau), de la glycémie, de la composition corporelle et de la résistance à l'insuline. Ces travaux participent à mieux comprendre le rôle de l'apport protéique dans les régimes restreints ou non restreints visant à réduire le tissu adipeux tout en limitant les pertes de masse maigre dans le cadre de la gestion de la composition corporelle et du poids. Ils participent aux études portant sur les facteurs de risque associés aux manifestations précoces de dysfonctionnement métaboliques liés au surpoids, l'inflammation, la résistance à l'insuline et le diabète. Les données récentes concernant les relations entre certains acides aminés et l'altération des voies de signalisation de l'insuline soulignent l'importance de ces études concernant les relations entre l'apport protéique, l'homéostasie énergétique et la sensibilité à l'insuline.

2.2.3.3 Projet de recherche 3 : La modulation du métabolisme des protéines et des acides aminés en relation avec le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique, défini comme l'expression conjointe et d'apparence hétérogène d'un ensemble de facteurs de risques cardiovasculaires, peut, sur le plan physiopathologique, être vu comme la manifestation d'une insulino-résistance différentielle multi-tissus se développant dans un contexte d'inflammation à bas bruit. Le lien entre alimentation et syndrome métabolique est bien établi, et les recommandations hygiéno-diététiques occupent une place importante dans la stratégie de prévention du syndrome métabolique et de sa progression. Ces recommandations portent principalement sur l'équilibre énergétique et la qualité des apports glucidique et lipidique (diminution des sucres simples et des acides gras saturés) et laissent de côté l'apport protéique. Les travaux participent aux études portant sur l'expression des facteurs de risque associés au syndrome métabolique, et sur ses manifestations précoces (inflammation, résistance à l'insuline, dysfonction endothéliale vasculaire). Ils intègrent le paradigme des interactions entre composants de la matrice alimentaire, en s'attachant aux effets synergiques des acides gras alimentaires, en particulier n-3, sur le métabolisme des acides aminés. Ils visent à identifier les altérations du métabolisme protéique et des acides aminés intervenant lors de l'initiation et de la progression du syndrome métabolique et la place qu'occupent ces altérations dans la physiopathologie de ce syndrome. Ils visent aussi à définir si certains effets favorables des acides gras polyinsaturés de la série n-3 sur certaines composantes du syndrome métabolique s'expliquent par une modulation du métabolisme des acides aminés. *In fine*, les résultats obtenus s'inscrivent dans une réflexion pour l'élaboration de recommandations nutritionnelles concernant notamment les acides gras en conjonction avec les apports en protéines et en certains acides aminés (en particulier cystéine et arginine, comme précurseurs du glutathion et du monoxyde d'azote, respectivement), et fondées sur la modulation du risque de maladies cardiovasculaires et de diabète.

2.2.3.4 Projet de recherche 4 : Le contrôle de l'ingestion de protéine et leur rôle dans la modulation de l'appétit, des voies de la récompense et de la prise alimentaire

Les nutriments énergétiques, en particulier les protéines et les acides aminés, génèrent, au niveau de l'intestin et du foie, des signaux qui influencent massivement le contrôle de la prise alimentaire. La modulation de la satiété par les protéines et les mécanismes de contrôle de l'ingestion de protéines font aujourd'hui l'objet de nombreux travaux expérimentaux chez l'animal et chez l'homme, auxquels l'unité a largement contribué. Les possibilités de modulation de la faim par le biais de signaux issus de la digestion des protéines représentent un enjeu important dans le cadre de la recherche pour le développement de stratégies de contrôle du poids.

La progression dans la compréhension de ces processus nécessite d'explorer les voies de signalisation initiées au niveau périphérique, en particulier au niveau de l'intestin et du foie, qui agissent sur le système nerveux central en modulant son activité au niveau du tronc cérébral, de l'hypothalamus, et du système cortico-limbique notamment. Les études conduites dans ce cadre associent différentes approches chez l'animal et chez l'humain relevant des neurosciences comportementales et cognitives et de la physiologie en vue de comprendre les cascades d'activation convergeant vers ces zones du système nerveux central et d'identifier le rôle spécifique des protéines dans ces processus. Il s'agit d'identifier en tout premier lieu les mécanismes liés à la détection des protéines au niveau périphérique. Un aspect central est aussi de comprendre le fonctionnement de l'équilibre entre les voies homéostatiques, les voies sensorielles non homéostatiques et les facteurs cognitifs dans le contrôle de l'ingestion et l'orientation des choix alimentaires. En outre, l'influence de la structure des aliments et les interactions entre les protéines et d'autres composants (fibres, lipides) représentent des voies d'études importantes encore peu explorées à ce jour. **C'est au sein de ce projet de recherche de l'unité PNCA que mes travaux de recherche s'inscrivent majoritairement.**

2.3 Présentation de la question de recherche

Objectifs des travaux de recherche

L'alimentation et le comportement alimentaire, du fait de leur importance pour la santé humaine, pour l'agriculture et le secteur agro-alimentaire, sont devenus des domaines stratégiques de recherche. Or, nos connaissances sur les déterminants, les facteurs d'influence et sur la mécanique neurobiologique qui orchestre le comportement alimentaire chez les mammifères et notamment chez l'humain sont encore fragmentaires. L'objectif de mes travaux de recherche est de comprendre et décrire avec précision cette mécanique complexe. Les retombées possibles de ces recherches sont nombreuses. Par exemple, une application de ces nouvelles connaissances peut être, de développer des produits alimentaires facilitant un meilleur contrôle de la prise alimentaire (aliments à fort pouvoir de satiété, utiles dans le cadre du développement de stratégies de contrôle du poids).

Question générale de recherche

Dans le domaine du comportement alimentaire, bon nombre de questions de recherche sont encore non résolues aujourd'hui. Parmi celles-ci, la question des mécanismes neurobiologiques du rassasiement, de la faim et de la satiété est un champ de recherche très actif. Comment le cerveau contrôle-t-il les processus d'ingestion ? Comment les informations internes ou externes sont-elles traitées par le système nerveux central ? Quelles voies neurobiologiques sont mobilisées pour produire la faim, le rassasiement ou la satiété ?

Un second champ de recherche, lui aussi très actif, est la compréhension des mécanismes neurobiologiques qui produisent les décisions alimentaires. Même s'il est difficile de tenir une comptabilité rigoureuse et exhaustive, on estime que l'humain prendrait plusieurs centaines de décisions en relation avec son alimentation par jour. Ces décisions reposent toutes sur une mécanique très efficace et rapide qui intègre des informations très variées (besoins métaboliques, mémoire, émotions, relations interpersonnelles *etc.*). Une part importante des activités de recherche que j'ai menées et auxquelles j'ai contribué visent à mieux comprendre le substrat neurobiologique de ces processus de prise de décision alimentaire.

2.4 Présentation des travaux de recherche réalisés : compréhension des mécanismes de la satiété, du rassasiement et des choix alimentaires chez l'animal et l'Humain

2.4.1 Travaux de recherche sur modèle animal : signalisation intestinale et intégration des informations périphériques par le tronc cérébral

2.4.1.1 État de l'art

Le comportement alimentaire repose sur une mécanique neuronale complexe

Le comportement alimentaire se définit par l'ensemble des décisions et actions d'un individu en lien avec sa consommation d'aliments (Le Magnen, 1984). Ce processus est influencé, parfois même strictement déterminé par de nombreux facteurs. Ces facteurs d'influences et déterminants du comportement alimentaire sont d'origine très diverses, il y a des facteurs d'origine physiologique, comme par exemple la demande métabolique en nutriments et en énergie, mais aussi des facteurs d'ordre psychologiques, émotionnels, sociaux et culturels (Booth et al., 2001, Patrick Etiévant et al., 2010). Le comportement alimentaire assure de nombreuses fonctions : biologiques, sociales, psycho-affectives et culturelles mais sa fonction première est d'assurer la couverture des besoins de l'organisme en énergie et en nutriments. C'est autour de cet enjeu vital que s'est mise en place une mécanique neuronale complexe qui permet d'assurer l'homéostasie énergétique de l'organisme. Cette mécanique repose sur des arcs réflexes, des réponses stéréotypées et automatiques mais aussi sur des processus mentaux complexes et très élaborés qui mobilisent des fonctions cognitives de haut niveau. Ainsi il est courant que le comportement alimentaire soit influencé par des facteurs sans rapport direct avec la couverture des besoins biologiques de l'organisme (Berthoud, 2012).

Cette mécanique doit s'appuyer en premier lieu sur un ensemble de systèmes de "surveillance" de la demande métabolique de l'organisme afin de sélectionner efficacement les aliments à consommer en priorité (par exemple pour choisir des aliments sources de protéines lorsque la demande en protéines est plus forte (Davidenko et al., 2013, Griffioen-Roose et al., 2012)), ou pour préférer des aliments denses en énergie suite à un effort physique prolongé. Or une caractéristique notable de l'alimentation des mammifères omnivores est que les apports en nutriments et en énergie sont discontinus, autrement dit, ils s'effectuent par épisodes relativement courts (dit "épisodes ingestifs", ou plus simplement encore "repas") séparés par des périodes souvent

longues de non consommation alimentaire ou "intervalles inter-repas" (Bellisle et al., 2007). Les repas sont donc des épisodes clé au cours desquels il convient d'assurer la couverture de la demande métabolique pour les plusieurs heures suivantes. Il est donc nécessaire pour l'organisme d'avoir la capacité, pendant le repas, de détecter la nature et la quantité des contenus ingérés afin d'ajuster les prises alimentaires ainsi que les quantités consommées à la demande métabolique.

Le comportement alimentaire repose sur une mécanique complexe dont les substrats neuropharmacologiques et neurophysiologiques commencent à être bien connus ((Schwartz and Zeltser, 2013), voir figure 2.2). Ici nous traiterons de deux des processus neurobiologiques du contrôle de l'ingestion mis en œuvre pendant le repas à savoir (i) comment le cerveau ajuste les consommations alimentaires avec les besoins du métabolisme de l'organisme et (ii) de la fabrique de l'appétit par le cerveau.

Contrôle de l'ingestion et ajustement des consommations à la demande métabolique par les régions du tronc cérébral

Les circuits neuronaux en charge de l'ingestion des aliments pendant un repas sont principalement situés dans le bulbe rachidien, c'est à dire la partie inférieure du tronc cérébral qui prolonge la moelle épinière vers le cerveau antérieur. La démonstration du rôle central du bulbe rachidien dans le contrôle de l'ingestion remonte au courant des années 1970 et 1980 grâce notamment aux travaux de H. Grill menés chez des rats décérébrés (dont le cerveau antérieur n'était plus fonctionnel suite à une trans-section du système nerveux central en avant du tronc cérébral). Si, chez ces animaux on n'observait plus l'initiation volontaire du repas, leurs capacités de mastication et de déglutition ainsi que la survenue de l'arrêt du repas après la consommation d'une quantité suffisante d'aliment étaient conservées identiques à celles observées chez un rat dont le cerveau avait été laissé intact (Grill and Norgren, 1978).

Plusieurs régions cérébrales situées dans le bulbe rachidien sont responsables de ces processus de contrôle de l'ingestion. La mastication et la déglutition sont des mécaniques complexes mettant en jeu la coordination de dizaines de muscles de la langue et des mâchoires ainsi que du pharynx et de l'œsophage. Elles sont en grande partie inconscientes et sont sous le contrôle « automatique » du bulbe rachidien, il s'agit en réalité moins de processus réflexes que de mouvements stéréotypés et coordonnés de manière automatique. Des ensembles de neurones situés dans la formation réticulée (Lang, 2009) et dans les noyaux trijumeaux émettent des trains de potentiels d'actions qui dirigent les séquences de contraction et de relâchement musculaire nécessaires au broyage des aliments et à l'action d'avaler. Ce contrôle moteur de la mécanique digestive se poursuit en réalité dans l'œsophage, l'estomac, l'intestin et le colon permettant ainsi au bol alimentaire de progresser

tout au long du tube digestif. Pour la partie supérieure du tube digestif ce sont les noyaux moteurs dorsaux du nerf vague situés aussi dans le bulbe rachidien autour du canal de l'épendyme qui sont en charge de coordonner la motricité gastrique et le péristaltisme de l'intestin grêle. Le bulbe rachidien est aussi en charge du phénomène de rassasiement c'est à dire de la sensation qui provoque l'arrêt du repas dès lors que les informations périphériques en provenance du tube digestif indiquent que les besoins de l'organisme sont satisfaits. Pour cela le tronc cérébral est en relation avec le tube digestif par deux voies de communication. La première est nerveuse et est constituée principalement par le nerf vague (Berthoud, 2008) qui relie le tube digestif supérieur (depuis la bouche jusqu'à l'iléon) au tronc cérébral. Les afférences vagales acheminent des informations relatives à la distension gastrique (Guevara-Guzman et al., 2005) ou à la détection spécifique de nutriments présents dans la lumière de l'intestin grêle (Raybould et al., 2006) vers le Noyau du Faisceau Solitaire, aussi situé dans le tronc cérébral (*nucleus tractus solitarii*, NTS (Grill and Hayes, 2009)). La seconde voie par laquelle les structures bulbaires sont "informées" des événements digestifs est la circulation sanguine (Lutz, 2012) : au niveau de l'*area postrema*, région voisine du NTS située sur la partie dorsale du bulbe rachidien coïncidant avec la formation du quatrième ventricule, la barrière hémato-encéphalique possède des propriétés de perméabilité particulières (Banks, 2012) qui rendent possible le passage et donc la détection par des neurones sensitifs de molécules et facteurs issus de la digestion ou du passage des nutriments dans le tube digestif. Ces informations sur la quantité et la nature du contenu digestif sont transmises vers le NTS puis si l'apport est suffisant pour couvrir les besoins en énergie ou en nutriments alors le bulbe rachidien produit la sensation de rassasiement. En somme, les structures du bulbe rachidien contrôlent les processus d'ingestion et exercent une surveillance précise des apports alimentaires en nutriments et en énergie afin de les ajuster au mieux avec les besoins de l'organisme.

L'ajustement des consommations alimentaires sur la demande du métabolisme de l'organisme est assurée par un autre ensemble de structures du tronc cérébral : l'hypothalamus. Cette partie du cerveau, composée de près de 30 noyaux distincts, et plus de 400 sous-noyaux (Berthoud, 2002, Simerly, 2004) assure une large gamme de fonctions biologiques incluant la reproduction, la thermorégulation ou le contrôle des cycles veille-sommeil. Parmi les noyaux qui le composent, le noyau infundibulaire ou noyau arqué de l'hypothalamus joue un rôle particulièrement important dans la détection des besoins en nutriments et en énergie de l'organisme. Ce petit agrégat de neurones de l'hypothalamus medio-basal situé sous le 3^{ème} ventricule cérébral au niveau de l'éminence médiane possède des neurones dont l'activité électrophysiologique dépendra de facteurs tels que la concentration circulante en leptine (indicateur de la quantité de réserves adipeuses disponible pour l'organisme) (Schwartz et al., 2000), la concentration en certains acides aminés circulants dans le sang (Hu et al., 2016), la glycémie (Tarussio et al., 2014) ou encore la natrémie (concentration de sodium dans le plasma, qui témoigne de l'état d'hydratation de l'organisme) (Tindell et al., 2006).

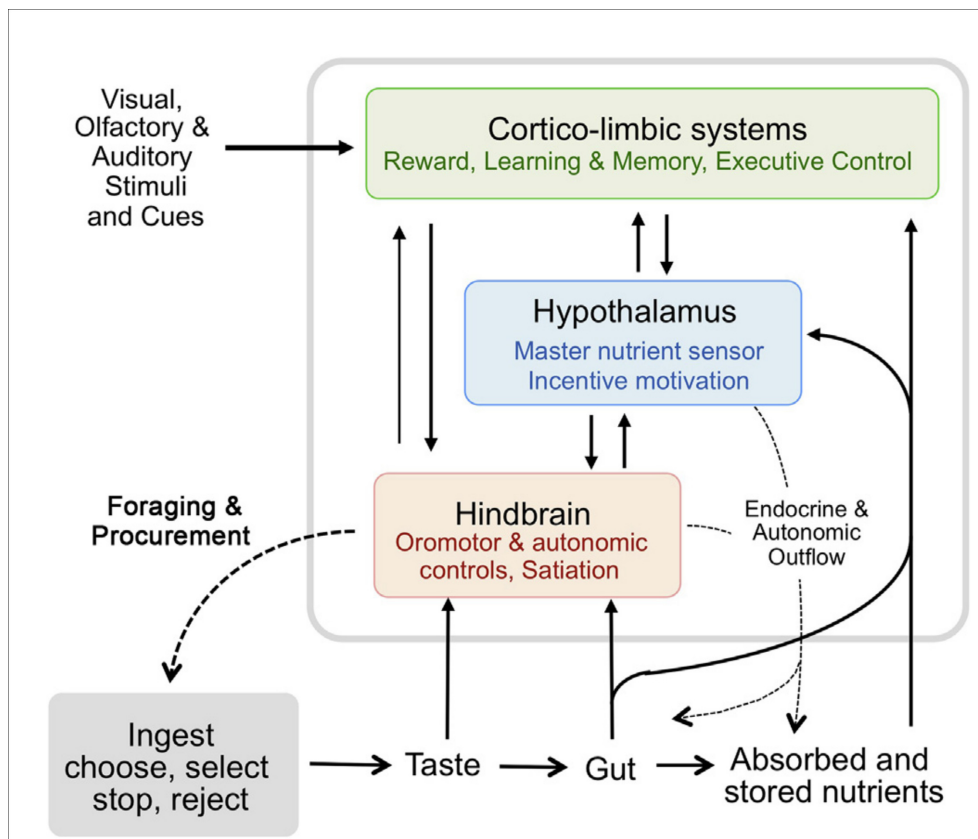


FIGURE 2.2 – Représentation schématique des interactions entre les signaux métaboliques et hédoniques dans le contrôle de la prise alimentaire, d'après Berthoud et al. (2017). Trois ensembles de zones cérébrales peuvent être distinguées : (i) le bulbe rachidien (*hindbrain*) est en charge des processus de mastication, de déglutition (*Oromotor & autonomic control*) et du rassasiement (*satiation*), (ii) l'hypothalamus est en charge de la surveillance des quantités en nutriments et en énergie disponibles pour le métabolisme, et (iii) les systèmes corticolimbiques (système de récompense, apprentissage et mémoire, et contrôle cognitif). Ces trois régions sont densément interconnectées et constituent le cœur du contrôle de la prise alimentaire chez l'animal et notamment chez l'humain. Le bulbe rachidien et l'hypothalamus sont principalement en charge du contrôle de l'ingestion car il reçoivent des informations sensorielles en provenance du tube digestif via le nerf vague (*vagus nerve*) pour le bulbe rachidien, ou des facteurs circulants (*circulating factors*), pour le bulbe rachidien et l'hypothalamus. Les systèmes corticolimbiques, très connectés à l'hypothalamus, produisent les composantes émotionnelles des comportements alimentaires et peuvent moduler l'activité de l'hypothalamus et du bulbe rachidien.

Le contrôle de l'ingestion et l'ajustement des consommations alimentaires à la demande métabolique de l'organisme reposent donc sur deux ensembles de noyaux situés dans le tronc cérébral. D'une part le contrôle de la mécanique ingestive, la surveillance des événements digestifs et la caractérisation de la quantité ingérée et de la nature du bol alimentaire sont assurées par les noyaux du bulbe rachidien sur la base des informations sensorielles transmises par le système nerveux périphérique. D'autre part, ces informations, sont comparées aux éléments collectés par les noyaux hypothalamiques et notamment le noyau arqué, relatives aux besoins en nutriments et en énergie de l'organisme. Dès lors que le besoin est couvert les structures bulbaires produisent la sensation de rassasiement qui entraînera l'arrêt du repas. Les régions du bulbe rachidien contrôlent les processus d'ingestion et exercent, pendant les repas, une surveillance fine des apports alimentaires en nutriments et en énergie afin de les ajuster au mieux avec les besoins de l'organisme. Si notre connaissance globale de la mécanique biologique de la signalisation de la satiété et du rassasiement a beaucoup progressé, de nombreuses interrogations demeurent, notamment pour ce qui concerne les mécanismes précis de détection des événements digestifs au niveau périphérique et les processus de traitement et d'intégration. Ma contribution dans ce domaine est détaillée dans cette section. La majeure partie des travaux de recherche présentés dans cette section est issue d'études menées sur modèle animaux : rats et souris.

2.4.1.2 Recherches menées sur les mécanismes de détection des nutriments dans le tube digestif

La détection des nutriments lors de leur passage dans le tube digestif est un phénomène clé dans le contrôle de l'ingestion car comme nous l'avons exposé en introduction de cette section, elle conditionnent pour partie la survenue du rassasiement et par extension le contrôle de l'ingestion. À cet égard, l'ensemble du tube digestif peut être considéré comme un organe sensoriel et la sensibilité viscérale digestive¹ (ou viscéro-sensibilité) comme une "*modalité sensorielle à part entière*" (Méi, 1998). Cependant si le système gastro-intestinal a été largement étudié pour sa capacité à assurer la fonction digestive (déstructuration des aliments, hydrolyse des macromolécules alimentaires, absorption des nutriments et micro-nutriments, évacuation des matières fécales), les connaissances sur les mécanismes qui sous-tendent la viscéro-sensibilité sont encore très partielles. Une partie des travaux de recherche que j'ai menés a consisté à comprendre les bases cellulaires et moléculaires de ces processus sensoriels. Mes recherches se sont principalement concentrées sur la viscéro-sensibilité intestinale. Tout au long du passage des nutriments, le tube digestif transmet aux régions bulbaires des informations relatives à la présence spécifique de macro-nutriments énergétiques, ces informations sont déterminantes pour déclencher la survenue du rassasiement.

Détection des acides gras à chaîne longue dans le duodénum

Mes travaux ont tout d'abord visé à mieux comprendre comment les acides gras à chaîne longue sont détectés dans l'intestin. Suite à l'absorption des acides gras par les entérocytes, ils sont re-estérifiés en triglycérides et sont combinés avec des lipoprotéines pour former des chylomicrons qui constitueront la forme sous laquelle les lipides sont transportés dans la circulation sanguine. Avec J. Glatzle et H. Raybould j'ai montré qu'une des lipoprotéines constitutive de ces chylomicrons, l'apolipoprotéine A-IV (apo A-IV) était impliquée dans la signalisation de la présence d'acides gras libres dans le tube digestif. En nous appuyant sur des enregistrements électrophysiologiques réalisés sur des préparations *ex-vivo* de duodénum de rat (Glatzle et al., 2004) nous avons proposé le mécanisme suivant : lorsque des acides gras alimentaires sont absorbés, des chylomicrons se forment, entraînant ainsi une augmentation de la production d'apo A-IV. Cette molécule stimule ensuite la libération de cholécystokinine (CCK) par les cellules entéro-endocrines de type I (voir figure 2.3), ceci ayant pour conséquence une augmentation de la fréquence des décharges de potentiels d'action sur les afférences du nerf vague en provenance du duodénum. Ce mécanisme est résumé en figure 2.4.

Détection des oligopeptides dans le duodénum

Avec les lipides alimentaires, les protéines sont les macro-nutriments énergétiques qui semblent avoir le plus d'effet sur le rassasiement. Or, on ignore comment les protéines alimentaires sont détectées. En effet,

1. C'est à dire l'ensemble des modalités sensorielles du tube digestif

il n'y a pas de goût unique et caractéristique des protéines comme cela peut être le cas pour le sucre et il n'y a pas non-plus de signature moléculaire spécifique comme cela peut être observé pour les lipides. Les travaux d'électrophysiologie que j'ai menés dans ce cadre (illustrés en figure 2.5) ont mis en évidence l'implication du co-transporteur proton-oligopeptides PepT1 dans la signalisation de la présence de protéines alimentaires dans le tube digestif (Darcel et al., 2005b). Ici encore l'absorption des oligopeptides via ce transporteur déclenche une cascade de signalisation intracellulaire aboutissant à la libération de CCK par les cellules enteroendocrines.

Détection du glucose dans le duodénum

Pour ce qui concerne le glucose, autre macro-nutriment énergétique clé dans le processus de rassasiement, les travaux menés avec S. Freeman et H. Raybould suggèrent ici encore un mécanisme impliquant les voies de l'absorption des nutriments dans la signalisation de la présence de ce macronutriment dans la lumière de l'intestin. Nous avons montré qu'une forme modifiée d'un co-transporteur sodium-glucose, SGLT-3 (d'affinité forte pour le glucose et de capacité transport faible) exprimé par les cellules entérochromaffines productrices de sérotonine, initie, lorsqu'elle est activée par la présence de glucose dans la lumière intestinale, ce processus de transduction à l'origine de la signalisation de la présence de glucose dans le duodénum (Freeman et al., 2006).

Vers un modèle général des processus de détection des nutriments dans l'intestin

Outre les informations qu'ils apportent sur la compréhension des processus biologiques sous-jacents à la détection des macro-nutriments énergétiques dans le tube digestif, ces travaux menés de front sur plusieurs voies de signalisation associées à plusieurs nutriments (les acides gras à chaîne longue, les oligopeptides et le glucose) permettent de dégager des similitudes et d'esquisser une proposition de fonctionnement général de la viscéro-sensibilité intestinale pour les macro-nutriments. En effet il semblerait que les processus d'absorption et de signalisation sont très liés, et partagent peut être les mêmes systèmes moléculaires de transporteurs (PepT1, SGLT3) ou de protéines de transport (apo A-IV). Cette esquisse de théorie "unifiée" des mécanismes de la viscéro-sensibilité est présentée dans plusieurs articles de revues que j'ai co-signé (Freeman et al., 2006, Rasoamanana et al., 2012b, Raybould et al., 2006, Tomé et al., 2009).

Autres sites de détection des macro-nutriments

Comme indiqué plus haut, mes activités de recherche se sont principalement concentrées sur l'intestin proximal, or le duodénum n'est pas le seul lieu de détection des macro-nutriments énergétiques le long du tube digestif. Dans le cadre de collaborations avec des équipes d'autres laboratoires, j'ai mené deux études : (i) l'une portant sur les processus de détection des acides gras à chaîne longue au niveau de la langue, impliquant, ici encore, un système : FAT/CD36 connu pour assurer le transport des acides gras à chaîne longue à travers la

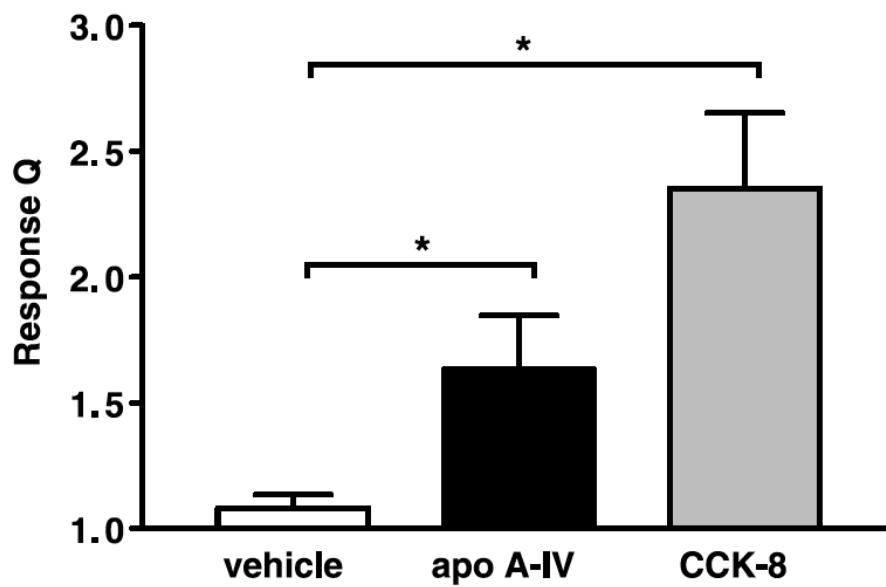


FIGURE 2.3 – Augmentation de la décharge des potentiels d’actions sur des afférences vagales suite à l’injection d’apo A-IV et de CCK dans la paroi du duodénum par voie intraveineuse, d’après Glatzle et al. (2004). Valeurs moyennes ($\pm$ écart-type) représentant la variation de fréquence une minute avant et une minute après l’injection de la substance, * signifie que les activations sont significativement différentes du témoin (injection de sérum physiologique) $p < 0.05$.

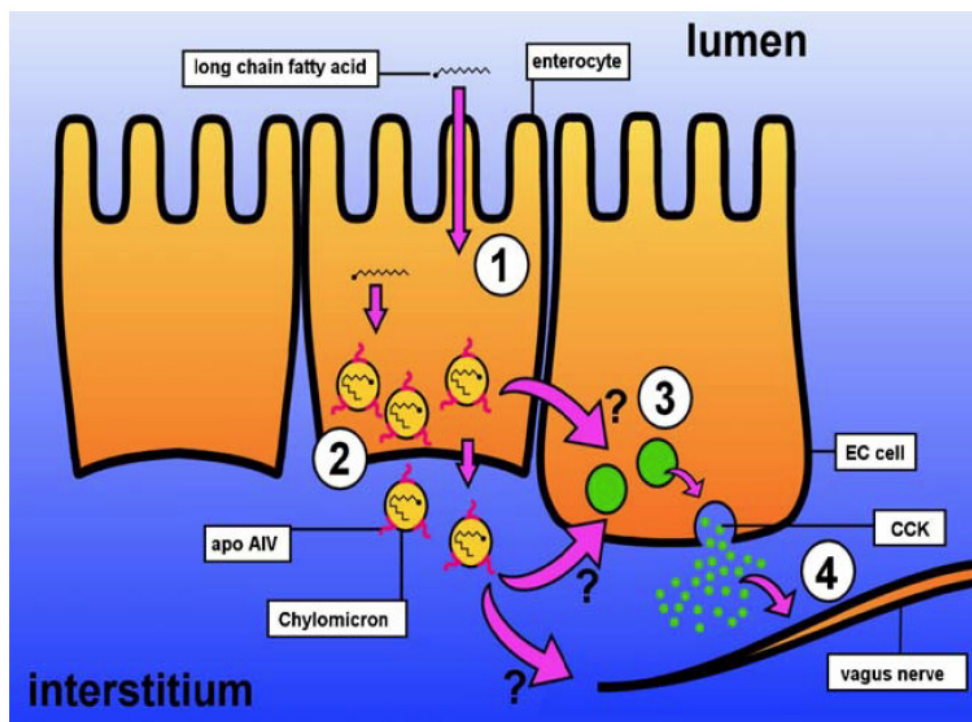


FIGURE 2.4 – Représentation schématique des mécanismes de détection des acides gras à chaîne longue dans la muqueuse du duodénum, d'après Raybould et al. (2006). ① les acides gras à longue chaîne sont absorbés par les entérocytes et estérifiés pour former des triglycérides, ② ces derniers se combinent avec des lipoprotéines (dont apo A-IV) avant d'être relargués dans le milieu extracellulaire, ③ c'est apo A-IV qui déclenche la libération de cholécystokinine par les cellules entéroendocrines, ④ la cholécystokinine active les afférences vagales dont les terminaisons s'étendent jusqu'au voisinage proche des cellules de la muqueuse intestinale.

membrane cellulaire ((Gaillard et al., 2008), figure 2.6). Un autre travail (ii) a visé à mieux comprendre les voies nerveuses qui acheminent l'information relative à la présence de protéines produite au niveau du tube digestif vers le système nerveux central. Dans cette étude, qui a reposé sur une désafférentation sélective des afférences vagales de la zone hépato-portale (une destruction sélective par application de capsaïcine des afférences vagales en provenance de la zone de la veine porte hépatique) nous avons montré que cette communication n'était pas indispensable pour produire le rassasiement par les protéines alimentaires (Schwarz et al., 2008).

2.4.1.3 Recherches menées sur le codage et l'intégration centraux des événements digestifs dans les régions bulbaires

La détection des macro-nutriments énergétiques dans l'intestin est la première étape d'un processus complexe aboutissant au phénomène de rassasiement. Les informations produites au niveau du tube digestif sont acheminées vers le système nerveux central, c'est ici que les informations relatives à la présence et à la quantité des aliments contenus dans le tube digestif sont intégrées et évaluées au regard des autres informations relatives au goût ainsi qu'aux réserves de nutriments et d'énergie disponible pour l'organisme. La mécanique cérébrale sous-jacente à ce traitement de l'information est encore très peu décrite. On ignore beaucoup des réseaux neuronaux recevant ces informations, on connaît encore mal leur organisation neuro-anatomique et leur fonctionnement. Dans ce cadre, j'ai conduit plusieurs travaux de recherche qui ont contribué à mieux comprendre cette organisation et à mieux caractériser les modalités du codage central des informations périphériques et de leur intégration.

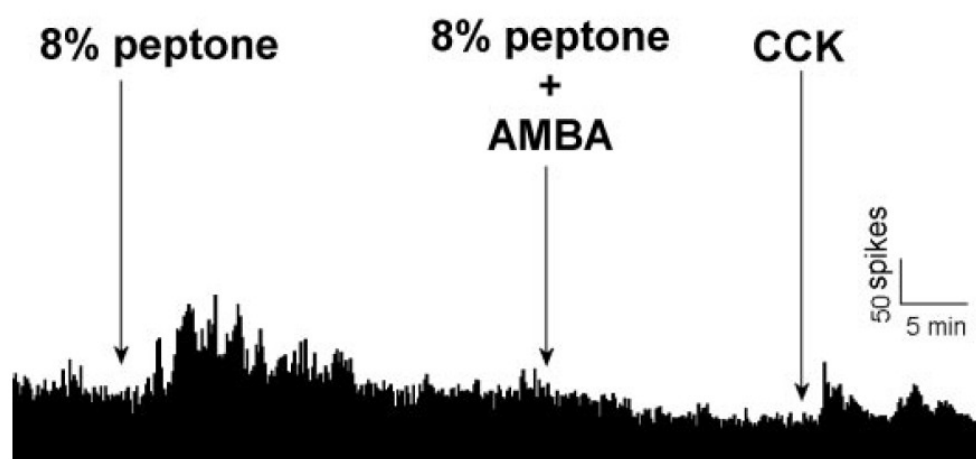


FIGURE 2.5 – Augmentation de la décharge des potentiels d’actions sur des afférences vagales suite à l’administration d’un hydrolysats de protéines dans la lumière intestinale en présence ou en l’absence d’acide 4-aminobenzoïque (AMBA), un inhibiteur compétitif de PepT1 dans la paroi du duodénum, d’après Darcel et al. (2005b).

Caractérisation des voies neuronales destinataires des informations relatives à la présence de protéines dans le tube digestif

Suite à leur émission au niveau du tube digestif (notamment au niveau du duodénum) les informations sont acheminées vers le NTS. Plusieurs populations de neurones sont présentes dans cette structure. Un premier ensemble de neurones est connu pour être recruté lors de la survenue d'épisodes aversifs, il s'agit des neurones produisant le neurotransmetteur Glucagon-Like Peptide 1, (GLP-1). Une seconde population de neurones, les neurones catécholaminergiques produisant la dopamine beta-hydroxylase ($d\beta H$), est recrutée lors du rassasiement et pendant les épisodes de satiété. En nous basant sur des À partir de techniques d'immunomarquage (figure 2.7) combinant *c-fos* comme marqueur de l'activité et des marqueurs phénotypiques spécifiques des neurones GLP-1 ou catécholaminergiques nous avons montré que les principaux destinataires des signaux relatifs à la présence de protéines dans le tube digestif sont les neurones catécholaminergiques. Ces résultats confirment que l'inhibition de la prise alimentaire induite par les protéines repose sur un phénomène de rassasiement et non d'aversion (Faipoux et al., 2008).

Cartographie tri-dimensionnelle des populations de neurones activées par les signaux périphériques issus de la détection des nutriments

Comme nous l'avons vu en introduction, après un relai dans le NTS, cette information est intégrée au niveau d'autres régions situées notamment dans le tronc cérébral antérieur (hypothalamus) et dans le système limbique (système de la récompense et amygdale). J'ai mené des études visant à mieux caractériser les régions activées par la présence de protéines alimentaires dans la lumière intestinale (Darcel et al., 2005a). Une autre inconnue dans la compréhension de la mécanique cérébrale du contrôle de l'ingestion est la question de la localisation des populations de neurones qui sont activées par la présence spécifique d'un macronutriment dans le tube digestif. Pour cela j'ai mis en œuvre une technique de modélisation tridimensionnelle des activations dans le cerveau, développée par une équipe INRA (présentée en figure 2.8, (Andrey and Maurin, 2005)). Grâce à cette méthode nous avons mis en évidence que des sous-populations de neurones occupant des territoires partiellement disjoints dans le noyau du faisceau solitaire encodent spécifiquement la réponse à la distension gastrique, à la présence de protéines ou à la présence de sucres simples dans le tube digestif (voir figure 2.9).

Mes recherches ont donc contribué à mieux caractériser et comprendre les réseaux neuronaux qui reçoivent, encodent et intègrent les informations issues de la détection des nutriments dans le tube digestif. Il y a aurait donc des populations neuronales aux phénotypes spécifiques, qui occupent des territoires au moins partiellement disjoints qui seraient activées de manière sélective par les nutriments ingérés et dont les effets sont très variables sur le comportement alimentaire. Ces travaux ont fait l'objet de plusieurs revues et chapitres d'ouvrages co-signés (Davidenko et al., 2013, Fromentin et al., 2012, Journal et al., 2012, Potier et al., 2009).

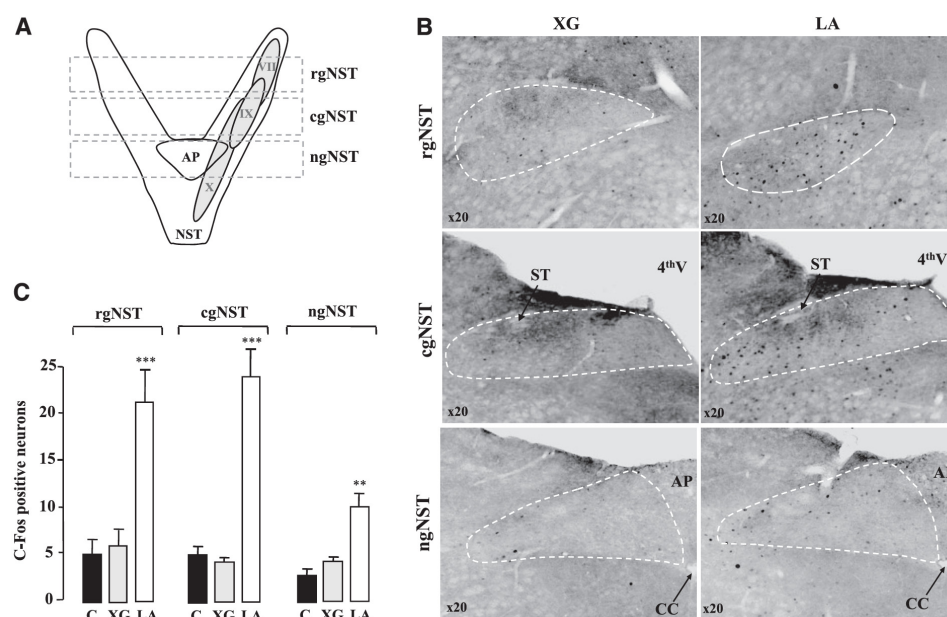


FIGURE 2.6 – Une application d’acide linoléique sur la langue augmente l’expression du gène précoce *c-fos* dans le noyau du faisceau solitaire (NTS) chez la souris, d’après Gaillard et al. (2008). (A) représentation schématique des régions du NTS considérées pour l’étude NTS gustatif rostral (rgNST), NTS gustatif caudal (cgNST), ces deux régions reçoivent des informations gustatives en provenance des nerfs crâniens VII et IX tandis que le NTS non gustatif (ngNST), reçoit des informations de la sensibilité viscérale via le nerf vague, nerf crânien X. (B) Microphotographies des régions considérées. (C) Comptage des neurones Fos-immunoréactifs dans les différents segments du NTS après application sur la langue d’acide linoléique (LA), d’une solution contenant 0,3% de gomme de xanthane (XG) ou d’eau (C). n=8 par groupe, les moyennes sont présentées $\pm$ écart-type. **, $P < 0.01$; ***, $P < 0.001$

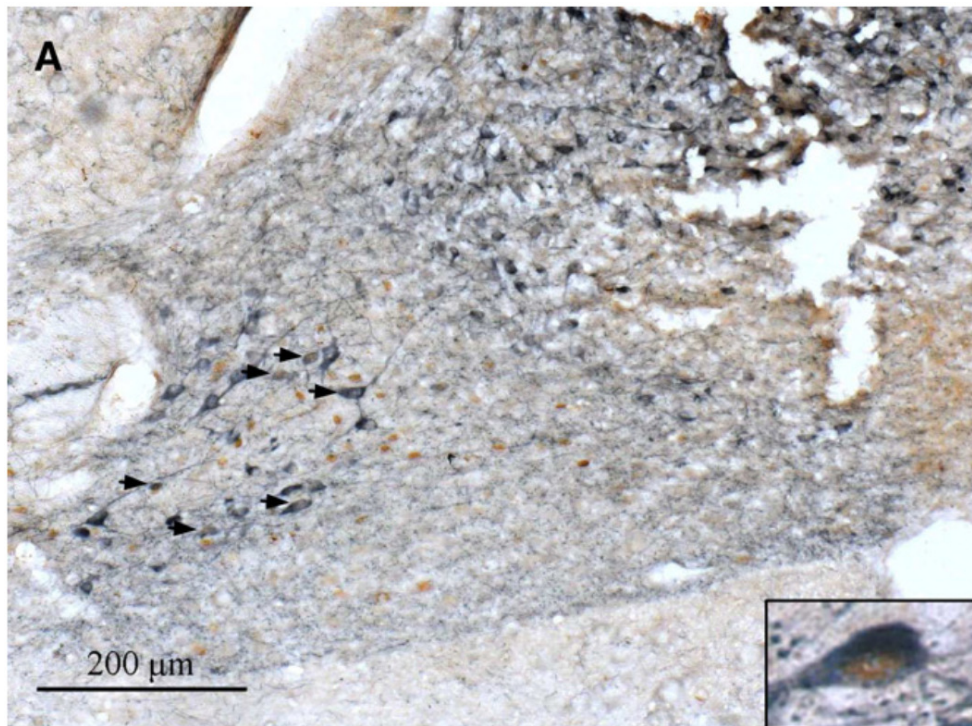


FIGURE 2.7 – Effet d'un régime riche en protéines sur l'activation des neurones du NTS, d'après Faipoux et al. (2008). Microphotographie représentant la co-localisation (flèches noires) de l'expression de *c-fos* et de la dopamine beta-hydroxylase (*dβH*) chez le rat.

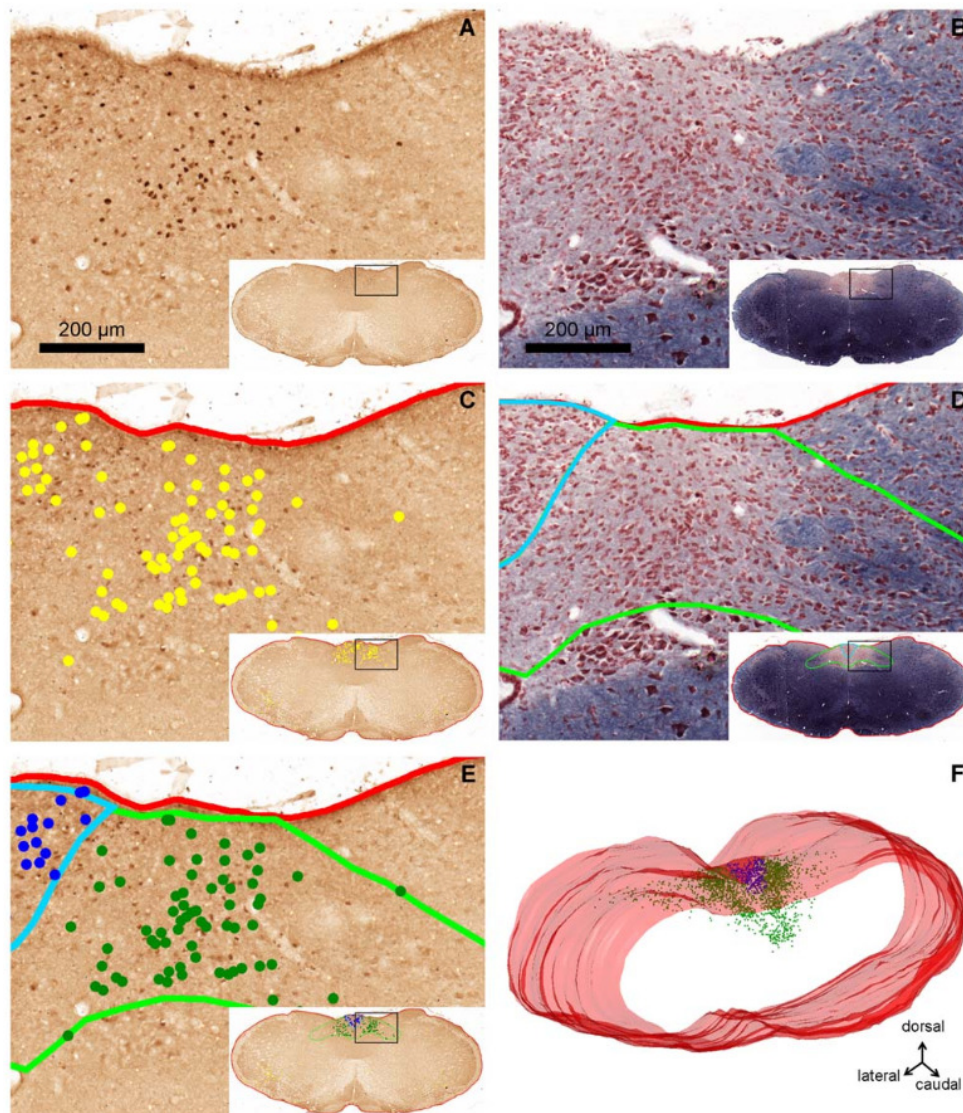


FIGURE 2.8 – Présentation de la modélisation tri-dimensionnelle des activations avec Free-D d’après Andrey and Maurin (2005) et Schwarz et al. (2010) : Reconstitution d’un modèle tri-dimensionnel à partir de sections de bulbe rachidien de souris. (A), (C), (E), sections coronales immuno-marquées pour la protéine nucléaire Fos. (B), (D), sections adjacentes colorées selon la contre-coloration de Luxol fast blue/rouge neutre. (A), les points marrons sont des neurones Fos-positifs dans la partie dorso-médiale du bulbe rachidien. Insert : section entière du bulbe rachidien. (B) les fibres myélinisées apparaissent en bleu et les noyaux des neurones en rouge.(C), section identique à (A), la ligne rouge délimitant le contour du bulbe rachidien, les points jaunes le neurones Fos-positifs. (D), section identique à (B), la ligne rouge délimitant le contour du bulbe rachidien, la ligne verte le contour du NTS et la ligne bleue l’*area postrema* (AP). (E), section identique à (A) en ayant superposé les contours de (D) au neurones identifiés comme Fos-positifs en (C). (F) Pile des contours du bulbe rachidien (enveloppe rouge) et neurones marqués (bleu et vert, respectivement dans le NTS et l’AP).

2.4.1.4 Recherches menées sur la neuroplasticité et les adaptations dynamiques des voies de signalisation de la satiété et du rassasiement

Les évolutions de la prise alimentaire sous l'influence des manipulations nutritionnelles chez l'animal ou chez l'homme sont aujourd'hui très documentées. On observe par exemple une hypophagie prolongée dans le temps dans le cas de la consommation d'un régime hyper-protéique ((Bensaid et al., 2003, Marsset-Baglieri et al., 2004), figure 2.10) ou à l'inverse une sur-consommation dans le cas d'un régime très palatable et riche en glucides simples et en lipides saturés (Hariri and Thibault, 2010) ou, comme nous l'avons montré avec M. Journal-Soto et G. Fromentin, sous l'effet de la consommation intermittente de boissons sucrées (Soto et al., 2015a). Notre compréhension des bases neurobiologiques de ces mécanismes de dérivation est encore très parcellaire. Comme nous l'avons détaillé plus haut, la sensibilité viscérale est une modalité sensorielle à part entière (Méi, 1998) et il apparaît aussi, qu'à l'instar d'autres systèmes sensoriels, son activité est modulée dans le temps par l'intensité des signaux qu'elle traite. Une part importante de mes activités de recherche a été consacrée aux mécanismes de neuroplasticité sous-jacents à ces adaptations, potentialisations à long terme ou désensibilisations.

Effets potentialisateurs d'un régime hyper-protéique sur la sensibilité aux médiateurs gastro-intestinaux

Dans le cas des régimes riches en protéines, nous avons montré que l'adaptation à un régime riche en protéines s'accompagnait aussi d'une série de modifications des niveaux d'activité dans les centres du tronc cérébral et du système limbique (Darcel et al., 2005a). Ces modifications présentées en figure 2.11 sont, pour certaines, induites de manière transitoire lors du changement de régime et pour d'autres plus permanentes ou n'apparaissant qu'à moyen terme suggèrent que l'installation de l'hypophagie sous l'effet des régimes hyperprotéiques repose sur des processus adaptatifs neurobiologiques complexes et qui concernent à la fois les régions du tronc cérébral (contrôle de l'ingestion) et les régions des centres de la récompense. L'origine de ces modifications observées dans le système nerveux central peut soit provenir d'un changement de l'activité des voies de signalisation (systèmes de détection périphériques ou plasticité des neurones primaires afférents), soit résulter d'une neuroplasticité au niveau du cerveau. Pour répondre à cette question, nous avons investigué l'hypothèse d'une modification des voies périphériques et montré qu'un régime hyper-protéique avait un effet potentialisateur sur la sensibilité vagale à la cholecystokinine (Nefti et al., 2007) une illustration de ce travail est présentée en figure 2.12.

Bases biologiques de la désensibilisation des voies périphériques de la satiété induite par un régime riche en lipides

Dans le cas des régimes riches en lipides nous avons aussi montré une modification profonde des

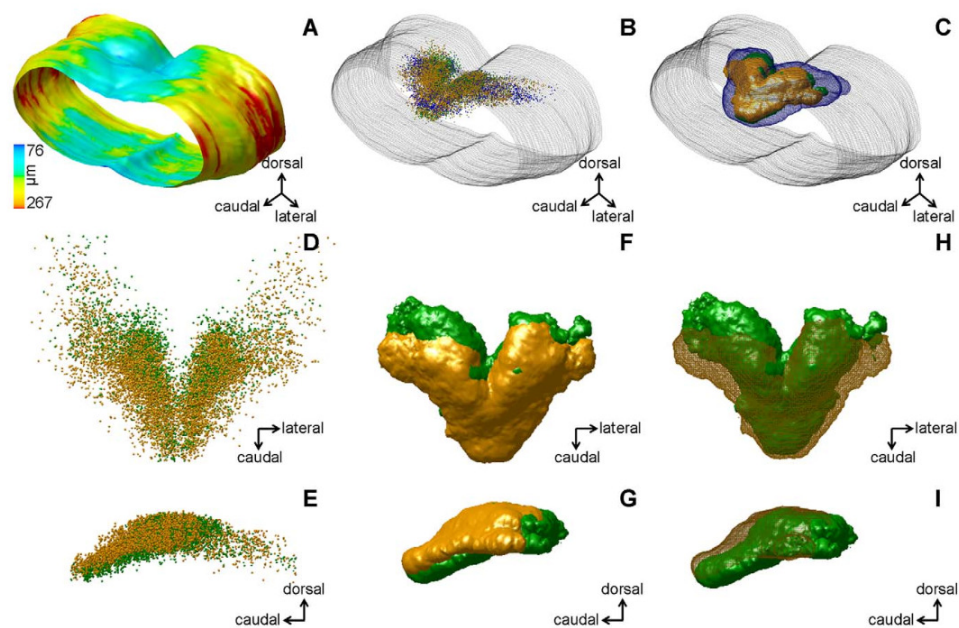


FIGURE 2.9 – Modèles normalisés est représentations tri-dimensionnelles des distributions de neurones activés par de l’eau, du saccharose ou un hydrolysate de protéines d’après Schwarz et al. (2010) : (A) vue caudale des enveloppes des tronc cérébraux des 8 souris considérées pour l’expérience. l’échelle de couleur représente la variabilité de chaque point du modèle du moins variable (bleu) au plus variable (rouge), la variabilité est calculée en prenant la racine carrée de la distance d’un point sur l’enveloppe d’un individu à l’enveloppe moyenne (en m). Les modèles pour les neurones activés suite à l’ingestion d’eau sont en bleu, pour les protéines en vert et pour le sucre en jaune. (B) Neurones Fos-positif des 8 souris après normalisation de leur position, le tronc cérébral caudal est présenté en treillis gris (selon la même orientation que (A)). (C), superposition des trois surfaces isodensité, chacune correspondant aux ensembles de neurones Fos-positif des trois groupes expérimentaux (selon la même orientation que A). Les surfaces isodensité incluent 90% des neurones Fos-positifs pour un groupe expérimental donné. (D), Neurones Fos-positif des groupes saccharose et hydrolysate de protéines en vue dorsale après normalisation spatiale. (E), et (D), vues latérales. (F) et (G), vues dorsales et latérales des surfaces isodensités des groupes saccharose et hydrolysate de protéines. (H) et (I) sont identiques à (F) et (G), mais les surfaces isodensité sont représentées en treillis. Tous les modèles sont représentés à la même échelle.

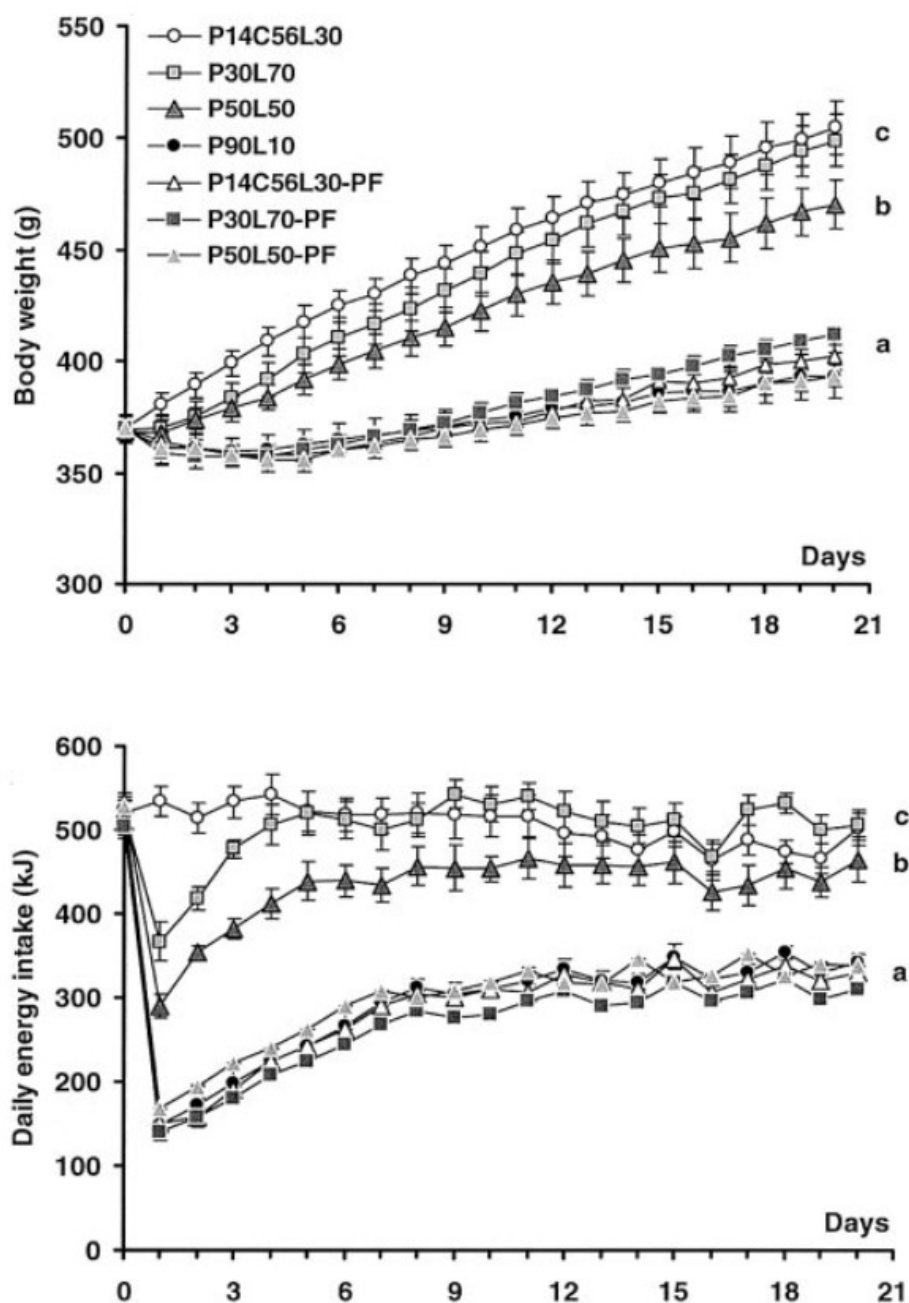


FIGURE 2.10 – Effets de régimes hyper-protéiques sur le poids corporel et la prise énergétique quotidienne chez le rat, d'après Marsset-Baglieri et al. (2004). P : part des protéines en pourcentage de l'apport énergétique du régime ; C : part des glucides en pourcentage de l'apport énergétique du régime ; L : part des lipides en pourcentage de l'apport énergétique du régime ; -PF groupe *pair-fed* ajusté sur la prise énergétique du groupe P14C56L30.

	Transition ² (HP-d2 vs. NP-d21)	Habituation (HP-d21 vs. HP-d2)	Overall (HP-d21 vs. NP-d21)
NTS	→	↑	↑
APC	→	→	→
ARC	↓	↑	→
PVN	→	→	→
LH	→	↓	→
VMH	→	→	↓
DMH	↑	↓	→
ACO	→	→	↓
ACN	→	↓	→
ACC	↑	↓	→

FIGURE 2.11 – Changement d’expression du gène *c-fos* suite à la transition d’un régime normoprotéique vers un régime hyperprotéique, d’après Darcel et al. (2005a). Les flèches ↑, ↓ et → indiquent respectivement une augmentation significative ($p < 0.05$), une diminution significative ($p < 0,05$), ou une absence de différence significative de niveaux d’expression de *c-fos* entre les temps considérés, d-2 : 2 jours de régimes, d-21 : 21 jours de régime

activations dans plusieurs zones du cerveau impliquées dans l'homéostasie énergétique. Toutefois il est apparu que ces adaptations majeures des activations étaient limitées au bulbe rachidien (Nefti et al., 2008). Nous avons en effet mis en évidence que le noyau du faisceau solitaire (NTS) était significativement moins activé en réponse à une charge calorique après 15 jours de régime riche en lipides contre 15 jours de régime normo-lipidique (voir figure 2.13). Ces modifications étaient accompagnées de changement des profils d'expression des gènes codant les récepteurs aux peptides et neuromédiateurs gastro-intestinaux dans le ganglion plexiforme² (figure 2.14) suggérant ici encore que les modifications centrales observées suite à l'adaptation à un régime sont, en partie au moins, dues à des modulations des voies de la sensibilité périphérique. Ces résultats ont été confirmés par une étude en imagerie cérébrale que nous avons menée chez la souris et au cours de laquelle nous avons mis en évidence qu'une adaptation à un régime hyper-lipidique pendant 6 semaines avait un effet significatif sur la diminution de l'intensité de la réponse à une administration intra-veineuse de cholécystokinine (figure 2.15).

La modulation des voies de la satiété par les régimes hyper-lipidiques est le résultat d'effets spécifiques des nutriments plutôt que de l'énergie

Une hypothèse souvent avancée est que les modifications induites par les régimes sont avant tout un effet de la densité énergétique de ces derniers. Nous avons montré, à l'inverse, que ces changements sont spécifiques au nutriment concerné et non à un apport énergétique plus important (Paulino et al., 2008). Dans des expériences au cours desquelles nous avons maintenu les prises énergétiques ajustées entre deux groupes de rats (technique du *pair feeding*) nous avons pu mettre en évidence que ces effets n'étaient pas le fait d'une plus grande consommation calorique mais bien d'une consommation spécifique des lipides alimentaires.

Mise en œuvre de mécanismes de neuroplasticité dans le système nerveux central

Nous l'avons vu, les processus d'adaptation sous l'effet des régimes reposent, pour partie, sur des modifications des voies périphériques de signalisation. Mais il n'est pas exclu que des processus adaptatifs aient lieu aussi dans le système nerveux central au niveau des centres qui reçoivent, intègrent et traitent les informations périphériques. Si ces processus adaptatifs ont lieu dans le système nerveux central, alors ils reposent sur des mécanismes cellulaires et moléculaires de neuroplasticité. Dans cette optique, chez le rat, nous avons montré qu'une augmentation de l'apport en énergie, consécutif au passage à un régime hyper-lipidique, avait pour conséquence, dans l'hypothalamus, une hausse de l'expression du récepteur TrkB. L'augmentation des niveaux de ce récepteur, spécifique du facteur neurotrophique BDNF³ suggérerait donc qu'il existe en plus des changements de sensibilité périphériques, des mécanismes de neuroplasticité structurelle au niveau central en réponse à un changement de composition du régime (Zeeni et al., 2009), figure 2.16).

2. Structure qui contient les corps cellulaires des afférences (sensitives) du nerf vague

3. *Brain Derived Neurotrophic Factor*, facteur neurotrophique, inducteur de plasticité des réseaux de neurones

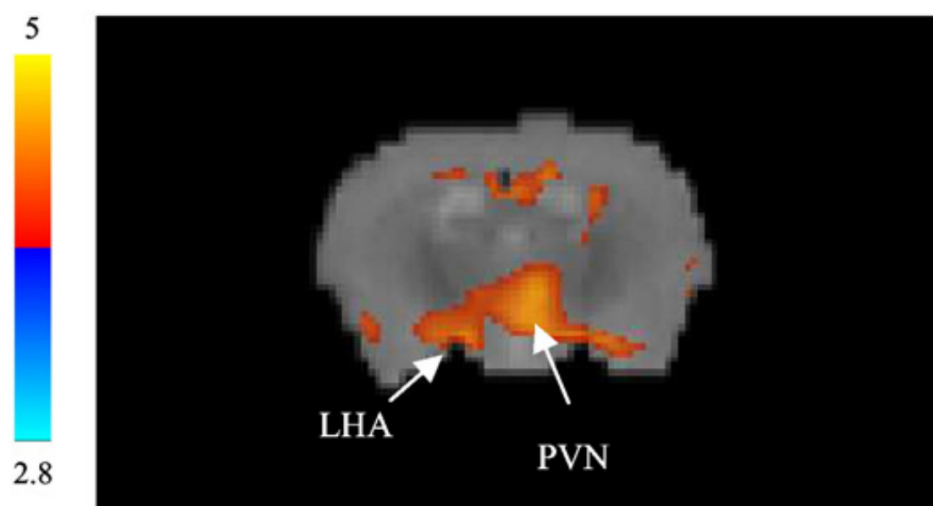


FIGURE 2.12 – Différences d’activation basales dans l’hypothalamus après 6 semaines d’un régime hyper-protéique ou normo-protéique d’après Zeeni et al. (2010). Carte des différences statistiques du signal MEMRI (*Manganese Enhanced Magnetic Resonance Imaging*) pour des rats soumis pendant 6 semaines à un régime hyper-protéique en comparaison avec un régime normo-protéique. Les rats soumis à un régime hyper-protéique ont une activité basale plus faible dans le noyau paraventriculaire et dans l’aire hypothalamique latérale. Les résultats sont représentés en *heat map* de différences significatives ($p < 0.05$) entre les *clusters* identiques de z-scores.

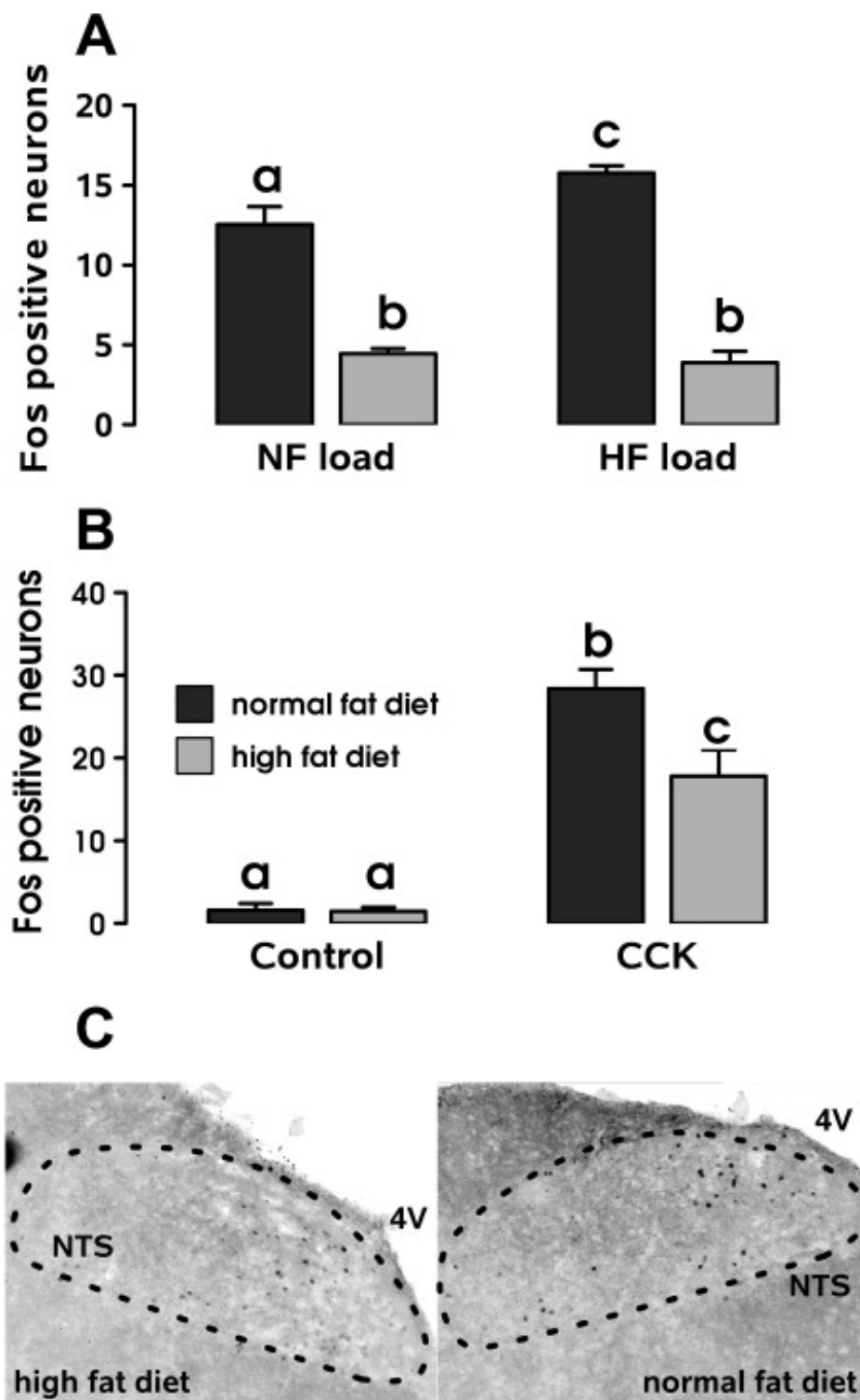


FIGURE 2.13 – Effets comparés d’un régime hyper-lipidique (barres gris clair) et d’un régime normo-lipidique (barres gris foncé) sur la réponse neuronale à une charge calorique ou en réponse à une injection de CCK, d’après Nefti et al. (2009). A : effet d’une charge calorique sur le nombre de neurones exprimant c-Fos dans le NTS. Les résultats sont exprimés en moyennes $\pm$ écart-type, le seuil de significativité est fixé à $p < 0,05$. B : Effet d’une injection de CCK (100 pmol) sur l’expression de c-Fos dans les différentes conditions de régime. Les résultats sont exprimés en moyennes $\pm$ écart-type, le seuil de significativité est fixé à $p < 0,05$. C : Microphotographies représentant le NTS en réponse à une charge alimentaire en condition normo-lipidique ou hyper-lipidique. 4V : 4^{ème} ventricule.

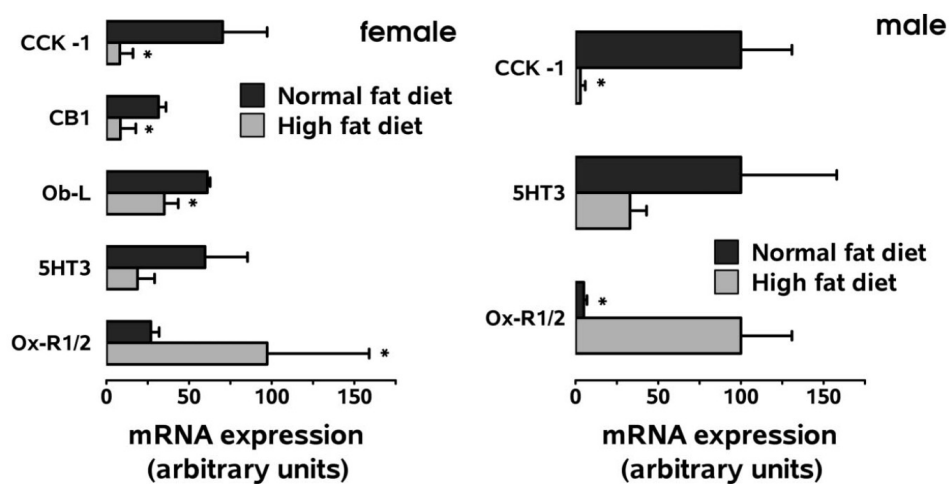


FIGURE 2.14 – Effet d'un régime hyper-lipidique sur l'expression de gènes codant les récepteurs aux peptides gastro-intestinaux dans les neurones afférents vagues, d'après Nefti et al. (2009). Niveaux de transcrits dans les neurones afférents vagues chez des souris mâles ou femelle soumises pendant 15 jours à un régime normo-lipidique ou hyper-lipidique et après 12 heures de jeûne. Les résultats sont exprimés en moyennes $\pm$ écart-type, le seuil de significativité est fixé à $p < 0,05$.

Modulations des cartes d'activation neuronales en réponse aux régimes alimentaires

Ces mécanismes de neuro-plasticité à l'œuvre au niveau des centres du contrôle de l'ingestion et de la régulation de l'équilibre énergétique peuvent prendre deux formes : uniquement "fonctionnelles, c'est à dire une modulation des seuils de sensibilité des neurones sans modifications structurales ou bien des modifications de l'architecture des réseaux de neurones. La modification, sous l'influence d'un régime, des niveaux de TrkB et donc de la sensibilité à un facteur neurotrophique suggère qu'une adaptation à un régime pourrait avoir des conséquences structurales. Dans une étude menée avec M. Soto-Journal, nous avons montré que les distributions de populations de neurones exprimant POMC étaient fortement impactées par l'installation de l'obésité en condition de régime obésogène (Tomé et al. (2016), Guillaumin *et al.* en préparation).

2.4.1.5 Recherches menées sur les effets différentiels des nutriments dans des mélanges ou matrices alimentaires complexes

Une part importante des travaux présentés jusqu'ici se sont concentrés sur l'effet d'un macro-nutriment énergétique pris isolément. Or, en situation d'alimentation "normale", on ne mange pas un nutriment seul mais des aliments, c'est à dire des nutriments mélangés de texture et/ou de structure et de forme bien définies. Ces caractéristiques des aliments, influencent les processus de signalisation décrits plus haut. Nous avons travaillé sur l'influence de la structure et la texture des aliments sur les processus de signalisation des nutriments, du rassasiement et de la satiété à partir de deux modèles expérimentaux : (i) les associations entre lipides et fibres chez la souris ainsi que (ii) les formes différentes d'un aliment à base de pomme chez l'humain.

La signalisation des lipides n'est pas modulée par la présence de fibres dans la matrice alimentaire

Nous l'avons vu précédemment, les lipides alimentaires sont détectés dans le tube digestif et sont à l'origine de signaux qui convergent vers le système nerveux central pour déclencher les processus de rassasiement et amplifier la sensation de satiété (Raybould et al., 2006). Dans le cadre du projet doctoral de R. Rasoamanana⁴ nous avons travaillé sur la modulation de ce signal anorexigène par la présence de lipides avec les fibres. Nous avons mis en évidence que l'effet des fibres sur le rassasiement n'était pas affecté par la présence de lipides dans l'aliment investigué (figure 2.18) et que ce signal anorexigène était dépendant d'une médiation par la cholécystokinine (Rasoamanana et al., 2012a).

Effet des propriétés mécaniques et de viscosité des aliments sur la signalisation de la satiété.

À composition identique, des mélanges de nutriments peuvent se présenter sous des formes différentes.

4. (co-tutelle 50% G. Fromentin)

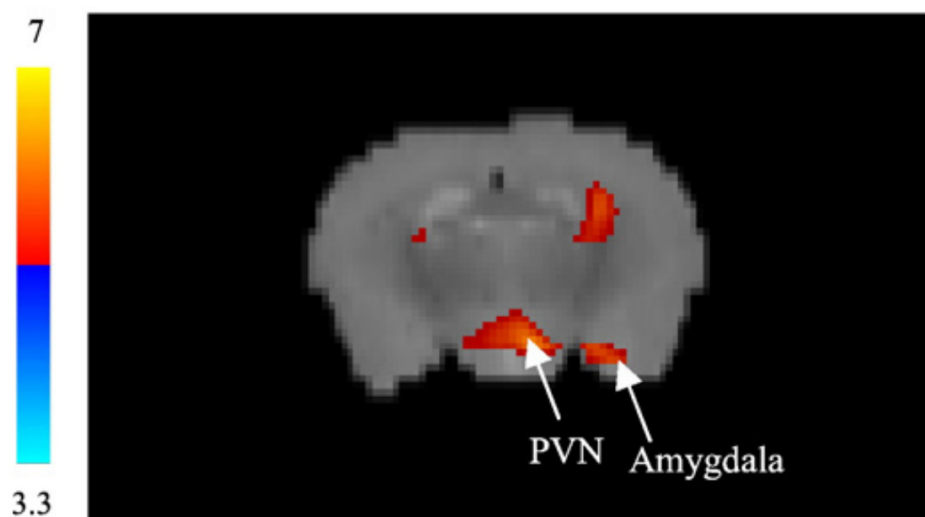


FIGURE 2.15 – Différences d’activation neuronale suite à une injection *intraveineuse* de cholécystokinine avant et après 6 semaines d’un régime hyper-lipidique d’après Zeeni et al. (2010). Carte des différences statistiques du signal MEMRI. Les résultats sont représentés en *heat map* de différences significatives ($p < 0.05$) entre les clusters identiques de z-scores. Les effets révélés ici suggèrent que la réactivité des régions hypothalamiques et de l’amygdale est plus grande avant le régime qu’après. Cette désensibilisation pourrait expliquer une partie de l’hyperphagie induite par de tels régimes.

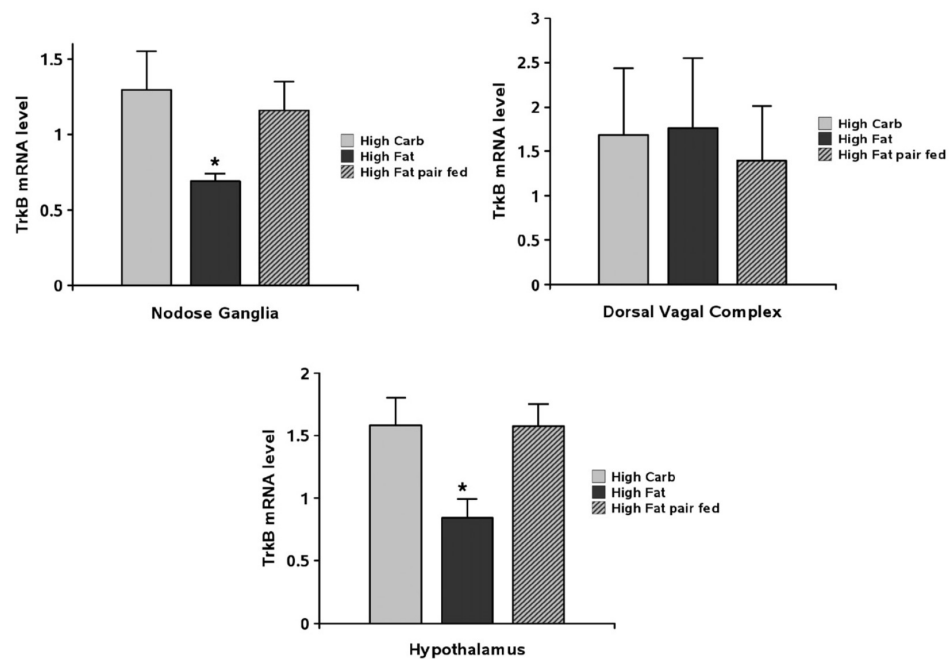


FIGURE 2.16 – Effet d'un régime hyper-lipidique sur les niveaux d'expression du récepteur *TrkB* dans le cerveau d'après Zeeni et al. (2009). Niveaux d'expression génique du récepteur tyrosine kinase (*TrkB*) dans l'hypothalamus, le bulbe rachidien et le ganglion plexiforme de rats nourris pendant 6 semaines soit avec un régime normo-lipidique (*high-carbohydrate*), soit un régime hyper lipidique (*high-fat*) soit avec une régime hyper-lipidique mais ajusté sur le niveau d'énergie consommé en régime normo-protéique *high-fat pair-fed*. Les données sont exprimées en moyenne $\pm$ écart-type, le seuil de significativité est fixé pour $p < 0.05$.

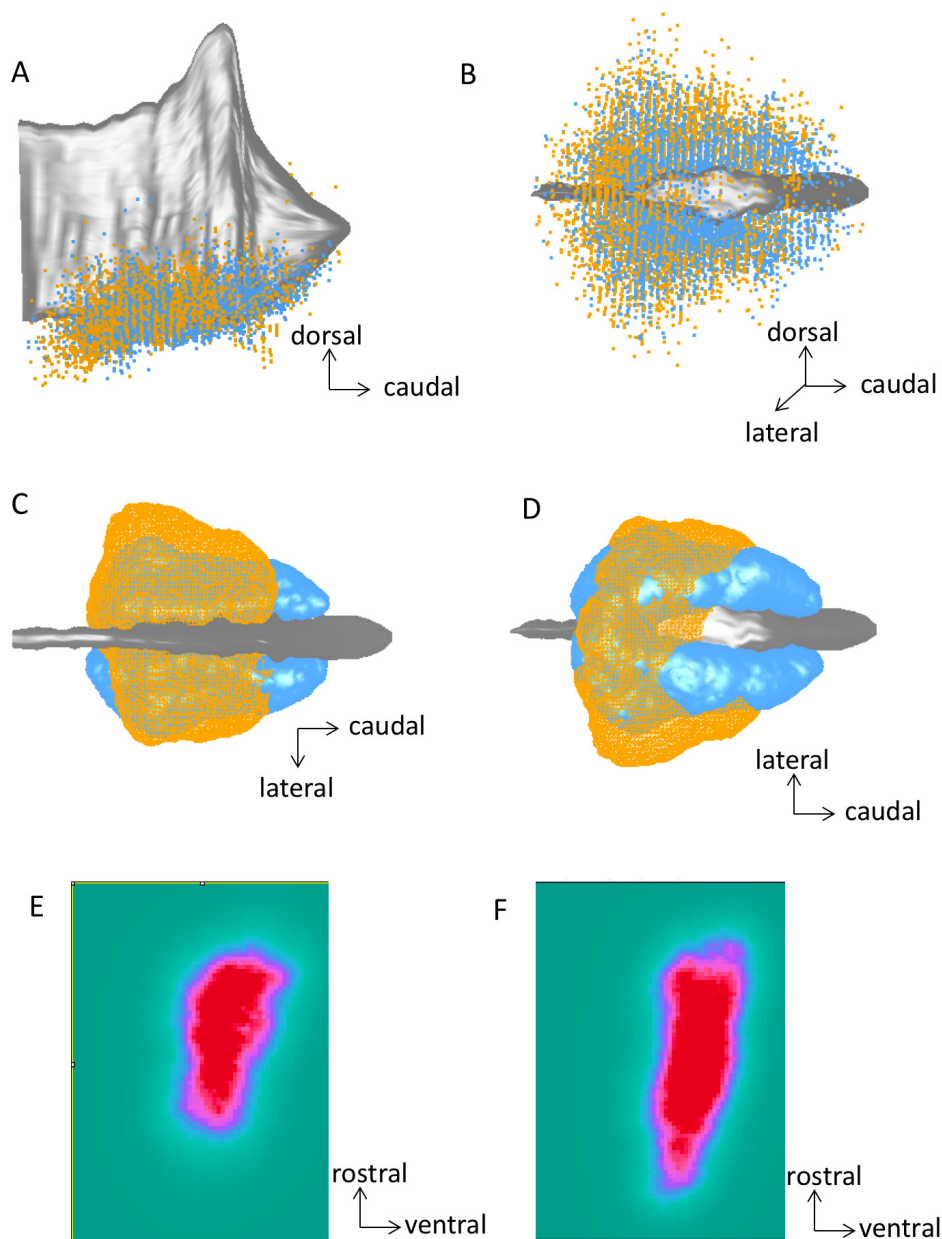


FIGURE 2.17 – En condition de régime obésogène, l’installation de l’obésité s’accompagne d’une réorganisation de la distribution de la population de neurones (Tomé et al. (2016) ; Guillaumin *et al.* en préparation). (A) Vue latérale d’un 3^{ème} ventricule moyen réalisé à partir de séries de coupes provenant de 8 souris différentes, les populations de neurones POMC (souris mutantes co-exprimant POMC et la *green fluorescent protein*) de souris résistantes à l’obésité ($n=4$) sont représentées en bleu tandis que les neurones provenant de souris devenues obèses sont représentés en jaune. (B) Idem, vue ventrale. (C) Vue dorsale des surfaces isodensité pour chacun des deux groupes (les surfaces iso-densité contiennent ici 75% des neurones POMC pour chaque groupe de souris), en gris le modèle moyen pour le 3^{ème} ventricule. (D) Idem, vue ventrale. (E) section médiane de la carte de densité des neurones observés pour les souris rendues obèses, plus la densité est élevée plus la couleur du cluster tend vers le rouge. (F) section médiane identique mais pour les souris qui n’ont pas développé d’obésité.

C'est le cas de produits sucrés qu'on trouve par exemple sous formes solide ou liquide (boissons sucrées) mais aussi de plats "salés" servis sous différentes formes. Leurs effets sur le contrôle de l'ingestion sont très différents, et sont dépendants du type d'aliment considéré, on observe en effet une diminution de l'effet satiétogène des produits sucrés alors que les produits salés semblent augmenter leur pouvoir rassasiant quand on passe d'une texture solide à une texture visqueuse ou liquide (Haber et al., 1977). Dans le cadre de la thèse de M. Journal-Soto nous avons cherché à mieux caractériser ces effets et leurs mécanismes neurobiologiques. Nous avons confirmé qu'un accès intermittent à des boissons sucrées avait un effet plus délétère sur le contrôle de l'ingestion que si les mêmes quantités de sucre étaient ajoutées à la fraction solide du régime riche en lipides ou bien proposées *ad libitum* (figure 2.19).

Pour mieux comprendre ces effets de la matrice alimentaire chez l'humain nous avons travaillé sur les effets différentiels de pommes consommées sous des formes différentes (quartiers, purées ou jus), ces différentes formes sont aussi très bien connues pour avoir des effets variables sur la satiété. Comme anticipé et en accord avec les études antérieures citées plus haut, nous avons enregistré des différences d'effet sur le rassasiement et la satiété, nous avons aussi montré que les effets de satiété reposaient en partie sur le recrutement plus important du système central de la récompense ce qui suggèrerait que l'effet de satiété plus marqué dans le cas des aliments sucrés sous forme solide ou semi-solide peut être dû à une satisfaction prolongée (figure 2.20) dans le cas des quartier de pommes ou de la compote (Soto et al. (2014, 2016, 2015b), article en préparation).

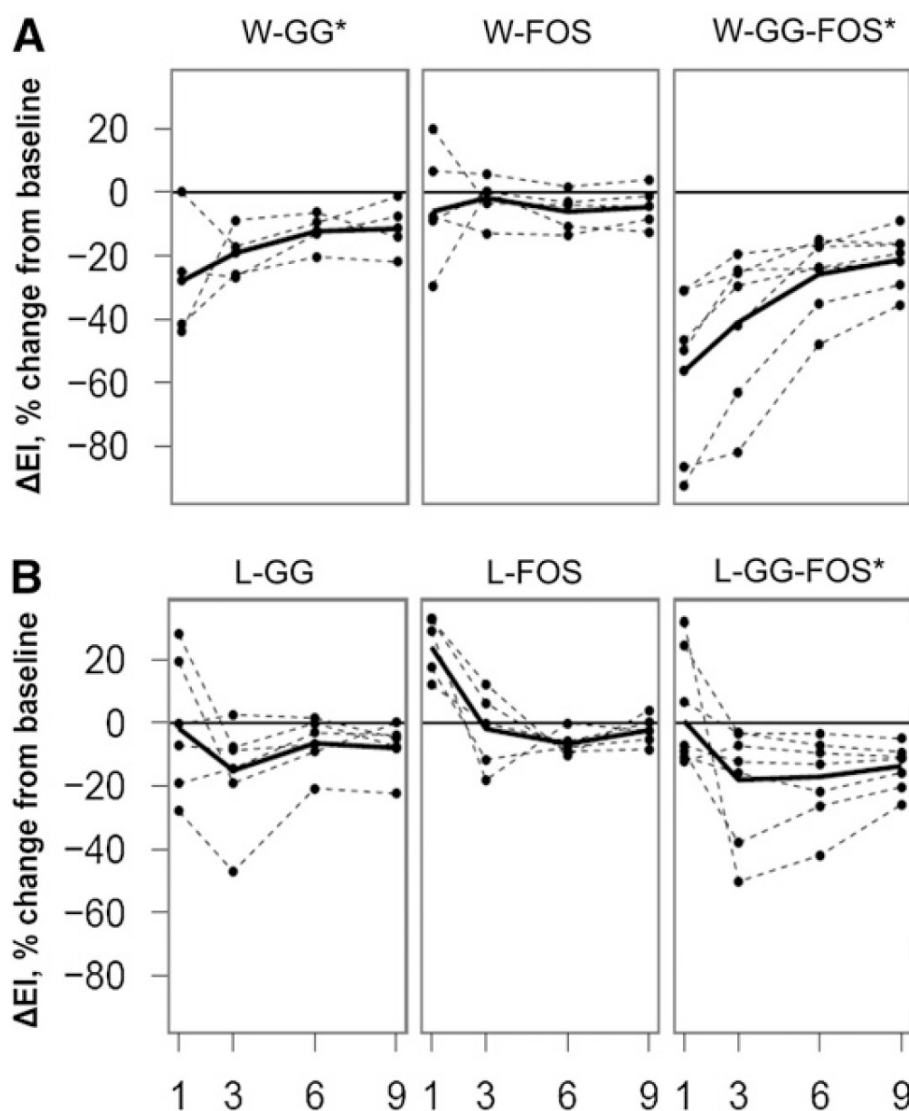


FIGURE 2.18 – Influence de la présence de lipides dans la matrice alimentaire sur l'effet des fibres sur la satiété, d'après Rasoamanana et al. (2012a). Différences (en % du niveau régulier de prise énergétique) de précharges de gomme de guar (GG), de fructo-oligosaccharides (FOS) ou d'un mélange GG-FOS, solubilisées dans l'eau (W-, *partie A*) ou dans une émulsion lipidique (L-*partie B*). Les lignes pointillées indiquent les valeurs individuelles. * indique une différence significative avec la ligne de base $p < 0,05$. L-GG, $n=6$; W-GG-FOS et L-GG-FOS, $n=7$; pour les autres groupes, $n=5$.

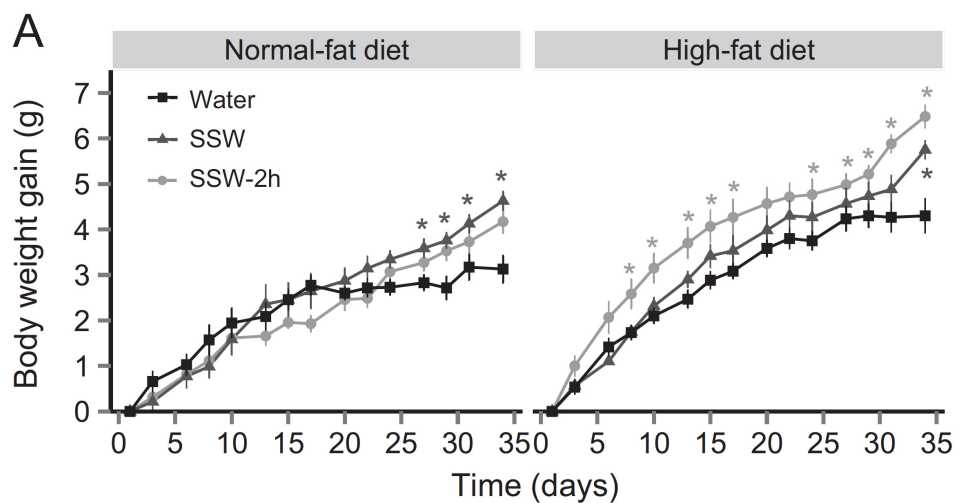


FIGURE 2.19 – Effet d'un accès intermittent à de l'eau sucrée sur l'évolution du poids corporel chez la souris, d'après Soto et al. (2015a). Water : témoin, eau ; SSW : (*sugar sweetened water*) boisson sucrées ; SSW-2h accès intermittent aux boissons sucrées. * effet du régime, $p < 0.001$.

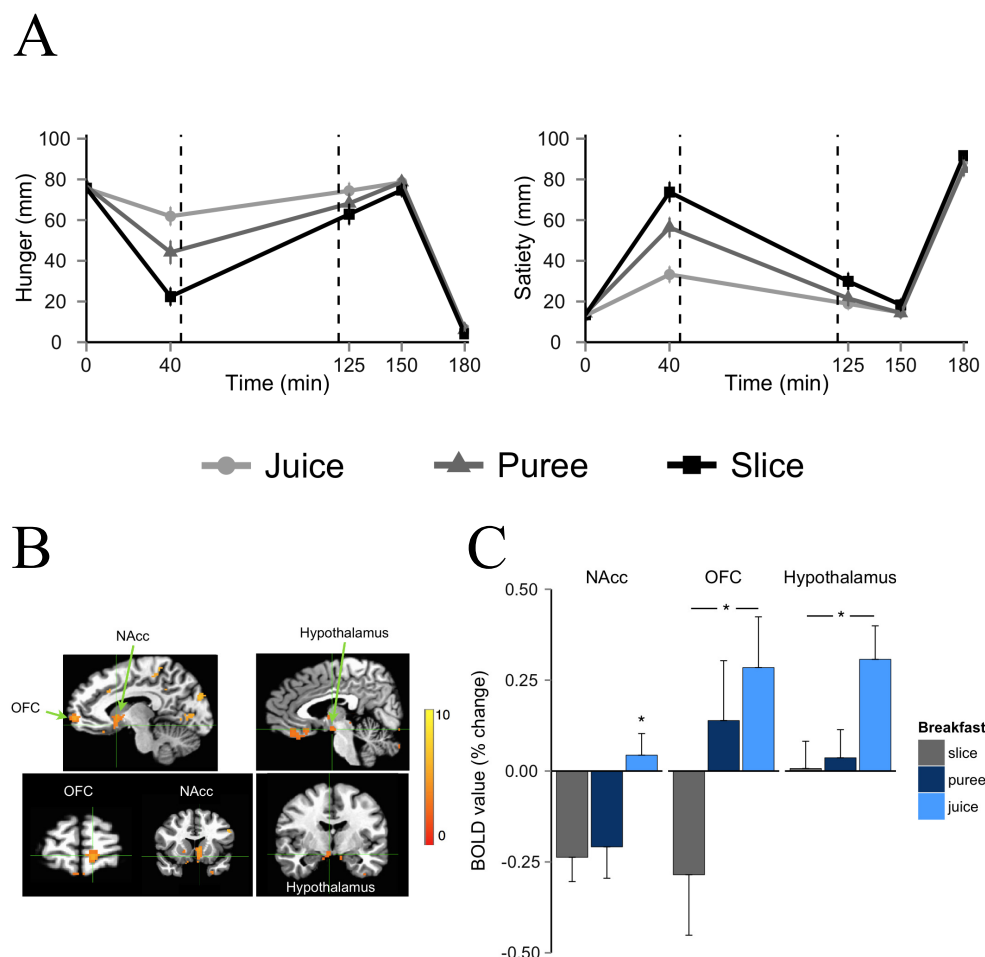


FIGURE 2.20 – Une satiété moindre est associée à une activité plus importante dans l'hypothalamus et le système central de la récompense (Soto *et al.* en préparation). (A) La texture influence les sensations de faim et de satiété : évolution sur 180 minutes des scores de faim et de satiété déclarés après ingestion d'une pré-charge de pommes en quartier ((slice)), pommes en purée ((puree)) ou jus de pomme ((juice)). (B) Imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (IRMf) chez des sujets ayant consommé des pommes sous différentes formes. Représentation des clusters pour lesquels on enregistre une activité plus importante en réponse à des propositions d'aliments à évaluer (*liking*). NAcc : *nucleus accumbens* ; OFC : *Orbital Frontal Cortex*, cortex orbito-frontal. Les résultats sont représentés en *heat map* de différences significatives ($p < 0.05$) entre les clusters identiques de z-scores. (C) Représentation quantitative des activations (mesure du signal BOLD) dans les régions différenciellement activées. Différences significatives entre clusters * effet de la pré-charge $p < 0.05$.

2.4.2 Travaux de recherche chez l'Humain : étude des mécanismes neurobiologiques et cognitifs du plaisir et de la décision alimentaire

2.4.2.1 État de l'art

Fabrique de l'appétit et des préférences alimentaires par le système central de la récompense

Comme l'avaient noté H. Grill et ses collaborateurs lors de leurs observations sur rats décérébrés : les réseaux neuronaux du tronc cérébral, à eux seuls, ne sont pas suffisants pour "véritablement" produire le comportement alimentaire. Comprendre leur fonctionnement ne permet pas d'expliquer comment sont initiés les repas. En effet, ces systèmes sensoriels et moteurs ne produisent que des réponses automatiques et stéréotypées ou bien génèrent des informations sur la demande métabolique ou les aliments présents dans le tube digestif. Pour produire un comportement alimentaire il faut donc combiner ces informations sensorielles avec d'autres informations, et produire en retour la motivation pour s'alimenter, c'est là le rôle du système central de la récompense. Les réseaux neuronaux de la récompense alimentaire, responsables de la production de l'appétit et des préférences alimentaires reposent sur le système méso-limbique. C'est un ensemble connecté de régions cérébrales qui comprend les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (région mésencéphalique située dans le tronc cérébral) ainsi que ses projections situées plus à l'avant du cerveau au niveau du système limbique et plus précisément du striatum ventral. La neuropharmacologie de cet ensemble de neurones est très documentée (Kelley, 2004), les neuromédiateurs clés dans le fonctionnement de ce réseau sont principalement la dopamine, le GABA et les peptides opioïdes endogènes.

Les premiers éléments de preuve du rôle clé que joue le système central de la récompense dans la production du comportement alimentaire datent des années 1980 grâce notamment aux travaux de Papp et Bal (Papp and Bal, 1986, 1987). Ces chercheurs ont observé que des animaux chez qui le système central de la récompense avait été préalablement altéré par le biais de lésions électriques ou chimiques étaient incapables de produire un effort pour s'alimenter. Dans ces protocoles les animaux étaient en cages collectives avec un accès limité à l'eau de boisson (dispositif dans lequel il fallait dominer ses congénères pour accéder aux aliments). Les animaux ne disposant pas d'un système central de la récompense fonctionnel ne consentaient pas au moindre effort pour avoir accès aux biberons. Dans d'autres expériences (Schwindinger et al., 2009) il a été constaté que ces animaux ne montraient pas de préférences pour des aliments gras et sucrés, jugés palatables et nettement préférés par les animaux dont le système central de la récompense était encore fonctionnel.

Le système central de la récompense est donc responsable d'au moins deux composantes clés de

la fabrique du comportement alimentaire, premièrement, il produit la motivation pour s'alimenter (appétit), autrement dit le consentement à produire un effort pour manger, on parle ici de composante motivationnelle du système de la récompense. Mais le système central de la récompense oriente aussi les préférences des individus, on parle ici de composante hédonique du système de la récompense (Berridge, 2009). Il est à noter que ces deux composantes reposent sur des réseaux neuronaux distincts au sein du striatum ventral (Prado et al., 2016). Il existe en parallèle de ce système de préférences alimentaires des mécanismes réflexes d'aversion gustative conditionnée abondamment décrits dans la littérature, ils permettent de mettre en place très efficacement et durablement un conditionnement permettant d'éviter de consommer des aliments ayant entraîné, ou ayant été associés à, un inconfort ou une intoxication (Lin et al., 2014).

Au vu de son importance dans l'appétit et les préférences alimentaires, le système central de la récompense est essentiel dans le processus de sélection des aliments (Rangel, 2013). Les individus cherchant à maximiser la récompense associée (tout du moins la récompense estimée) à la consommation d'un aliment. Pour permettre une prise de décision efficace le système central de la récompense fonctionne donc très souvent par anticipation puis correction des erreurs de prédiction *a posteriori*. C'est une caractéristique essentielle de ce système et par conséquent de la mécanique de sélection des aliments chez l'humain, elle rend notamment possible l'apprentissage alimentaire (Nicklaus, 2016) et la construction et l'évolution des conduites alimentaires complexes. Ce fonctionnement par anticipation puis par correction *a posteriori* des erreurs de prédiction de la récompense alimentaire est aussi dit inter-temporel car il procède de manière échelonnée et séquencée dans le temps.

Une bonne illustration du fonctionnement du système central de la récompense est fournie par l'étude du recouvrement du besoin en protéines alimentaires pour l'organisme. Les protéines alimentaires fournissent les acides aminés qui sont indispensables au bon fonctionnement du métabolisme corporel (Griffioen-Roose et al., 2012). Dès lors que l'offre alimentaire le rend possible, les individus sélectionnent des aliments qui leur permettent de couvrir leur besoin en protéines. Bien que la consommation de protéines soit indispensable à la survie il n'y a pas de goût spécifique des protéines, il s'agit plutôt d'un apprentissage au fil des expositions alimentaires. Dans ce cas précis, le système de la récompense, mû par le besoin d'obtenir des protéines pour assurer le bon fonctionnement de l'organisme joue un rôle clé dans cet apprentissage en estimant, avant la consommation, la teneur en protéine des aliments puis, après la consommation, en validant ou en corrigeant la prédiction initiale quant à la teneur en protéines. Certains travaux récents ont montré, chez l'homme, qu'une déficience légère en protéines entraînait une modification souvent non consciente des préférences alimentaires pour des aliments courants (Griffioen-Roose et al., 2014).

Le système central de la récompense fonctionnerait donc de manière séquencée dans le temps, et par anticipation et correction des erreurs de prédiction, autrement dit selon une mécanique inter-temporelle. Dans ce cadre, la dopamine joue un rôle tout particulier. Longtemps imaginée comme le médiateur de la récompense, dont la quantité libérée dans le striatum ventral indiquait l'intensité du plaisir procuré, elle est aujourd'hui considérée comme le médiateur de l'erreur de prédiction, autrement dit de la surprise et serait donc centrale dans les processus d'anticipation du plaisir, de sélection des aliments et d'apprentissage (Schultz, 2002, Schultz et al., 1997). Il est à noter toutefois que le ou les rôles précis que joue(nt) la dopamine dans le système central de la récompense sont encore très débattus (Steinberg et al., 2013).

Comment le cerveau produit-il des conduites alimentaires complexes ?

Le comportement alimentaire est influencé par un ensemble de systèmes sensoriels qui détectent la demande métabolique d'une part et les apports alimentaires d'autre part. Afin d'ajuster les prises alimentaires et besoins métaboliques, le système de la récompense excite ou éteint l'appétit, c'est à dire l'envie de manger. Cependant ce fonctionnement simple n'explique en réalité qu'une infime part des conduites alimentaires humaines, car de nombreux autres facteurs d'influence viennent s'ajouter à cette mécanique. Les comportements humains sont complexes et multifactoriels et le comportement alimentaire ne déroge pas à cette règle. Afin de tenter d'illustrer comment cette complexité peut s'appliquer aux comportements alimentaires. Nous aborderons dans cette section le contrôle cognitif qui est une caractéristique essentielle des processus mentaux humains de haut niveau. Si notre compréhension des bases neurophysiologiques du contrôle cognitif est encore très fragmentaire (Diamond, 2013) il est certain que ces processus permettent d'éclairer beaucoup de la complexité des comportements alimentaires humains.

Le contrôle cognitif est nécessaire pour effectuer des activités telles que la planification, l'organisation, ou encore l'élaboration de stratégies complexes. Dans le cadre du comportement alimentaire il est aisé d'imaginer que l'approvisionnement alimentaire et la préparation d'un repas, le suivi d'une recette, ou d'un régime amaigrissant sont autant de tâches qui demandent à être planifiées et exécutées selon une stratégie bien définie, on parle aussi de « comportement orienté vers un but » (*goal directed behaviour*). Le contrôle cognitif repose sur plusieurs facultés notamment (i) la capacité à maintenir (ou rappeler) notre attention sur un objectif futur et la stratégie définie pour y parvenir, (ii) la capacité à réajuster cette stratégie en fonction des informations récentes et enfin (iii) la capacité à ne pas prendre en compte des informations inutiles et à ne pas engager des actions inappropriées ou contre-productives.

Dans le domaine alimentaire les objectifs sont très variés, ils vont de la planification d'un repas au

suivi d'un régime en passant par le recouvrement d'un besoin en énergie ponctuel. Si on ignore encore le substrat neurobiologique précis de ces processus, les zones du cortex préfrontal (notamment dorso-latéral et du cortex pariétal semblent jouer un rôle important (Berkman et al., 2012)). Le contrôle inhibiteur, nécessaire par exemple, pour terminer un repas sans voir son attention mobilisée par une distraction inattendue, est en revanche souvent impliqué dans les troubles du comportement alimentaire ou les comportements de consommation compulsifs. Il est principalement associé à l'activation du gyrus frontal inférieur droit, et des zones cingulaire, préfrontale, orbitofrontale, pariétale, supramarginale et temporale. Plusieurs études ont par exemple montré qu'un faible recrutement du cortex orbitofrontal dans des tâches de contrôle cognitif était associé chez l'enfant à un risque plus important de devenir obèse à l'adolescence (Reinert et al., 2013).

Comme nous l'avons indiqué plus haut, le comportement alimentaire ne peut se résumer aux simples mécanismes biologiques de contrôle et de gestion de la demande et des apports en nutriment et en énergie pour l'organisme. Chez l'animal mais aussi et encore davantage chez l'humain, le plaisir alimentaire, les émotions, les souvenirs des expériences passées ou encore la variété des choix offerts aux individus sont des facteurs d'influence de poids dans la fabrique des comportements, cette mécanique sophistiquée est résumée dans en figure 2.21. Les travaux que j'ai menés sur cette question se sont concentrés sur le système central de la récompense qui, comme on l'a vu en introduction joue un rôle essentiel dans le processus de sélection des aliments, dans le plaisir alimentaire, ou encore la mécanique de décision.

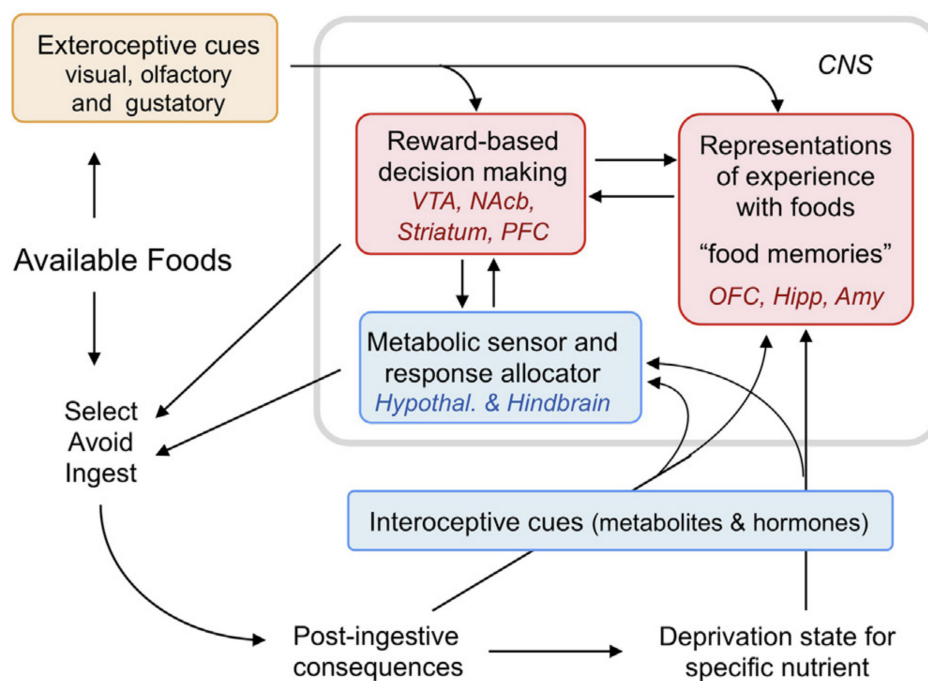


FIGURE 2.21 – Représentation schématique des bases neurales des décisions alimentaires, d’après Berthoud et al. (2017). Avant la prise de décisions les choix possibles sont examinés et chaque option (*available foods*) se voit assigner une valeur hédonique par le système central de la récompense (*reward based decision making*) au regard des expériences passées mémorisées (*“food memories”*) mais aussi des informations relatives à la demande métabolique spécifique pour les nutriments considérés qui sont transmises par les “senseur métaboliques” (*metabolic sensors*). Ce processus repose sur la capacité du cerveau à anticiper la valeur hédonique d’un aliment avant même de l’avoir goûté ou consommé. Pendant et après la consommation ces valeurs prédites sont mises à jour et les erreurs de prédictions corrigées. Amy, amygdale ; Hipp, complexe hippocampique ; Nac, nucleus accumbens ; OFC, cortex orbitofrontal ; PFC, cortex préfrontal ; VTA, aire tegmentale ventrale.

2.4.2.2 Recherches menées sur les effets du stress sur la prise alimentaire

Caractérisation des effets d'un stress chronique variable sur le rassasiement

Chez l'animal mais aussi et surtout chez l'humain, les processus physiologiques sont très souvent influencés par des facteurs psychologiques comme l'humeur, l'anxiété ou le stress, on observe aussi des effets importants de ces facteurs sur la signalisation des nutriments et les sensations de rassasiement et de satiété (Dallman, 2010). Une part significative de mes activités de recherche menées ces dernières années a été consacrée à mieux caractériser et comprendre les modulations des processus de contrôle de l'ingestion par le stress. Nous avons établi qu'un épisode de stress aigu induisait une inhibition de la prise alimentaire similaire en tout point à un processus de rassasiement, tel qu'il intervient, en temps normal, en fin de repas (Calvez et al., 2011, 2010).

Les relations entre stress et prise alimentaire sont souvent étudiées sous l'angle de la compréhension des effets du stress sur la prise alimentaire. Dans le cadre d'une collaboration avec N. Zeeni (Lebanese American University, Beyrouth, Liban) nous avons montré que, chez des rats soumis à un stress chronique variable, la consommation d'un régime gras et sucré de type cafétéria entraînait une baisse du niveau de stress. Ce résultat appuie l'hypothèse selon laquelle le stress induirait spontanément une consommation d'aliments réconfortants ou *comfort foods* (Zeeni et al., 2015a, 2011, 2015b).

Effets d'une diminution des niveaux de stress sur le comportement alimentaire et la composition corporelle

Les modèles d'étude de l'influence du stress sur la prise alimentaire sont courants, il est effectivement fréquent d'étudier l'influence d'une élévation des niveaux de stress sur les comportements alimentaires. En revanche, peu d'études s'intéressent à l'effet d'une diminution des niveaux de stress sur le comportement alimentaire et plus précisément sur les voies de la détection des nutriments et de la satiété. Dans le cadre d'une collaboration internationale que j'ai initiée avec l'équipe de D. Nixon (UCSF, *Division of Experimental Medicine*), j'ai travaillé sur l'effet d'une diminution des niveaux de stress sur le comportement alimentaire. Nous avons montré que des souris dont les niveaux de stress avaient été réduits via des modifications de leurs conditions d'hébergement avaient une prise alimentaire et une composition corporelle modifiée (figure 2.22) (Gurfein et al., 2014a,b). Les mécanismes sous-jacents qui permettraient d'expliquer ce phénomène sont encore mal connus, ce projet de recherche est en cours mais il y a de fortes chances pour que les mécanismes de récompense et de satisfaction alimentaires soient impliqués dans ce phénomène.

2.4.2.3 Recherches menées sur le rôle du système central de la récompense dans le contrôle de l'ingestion

Nous l'avons vu plus haut avec le cas exemplaire du stress psychologique, les processus "physiologiques" de signalisation de la satiété interagissent fortement avec des processus de nature très différentes comme les émotions ou le stress, cela confirme l'hypothèse déjà largement admise que le système central de la récompense est impliqué dans les mécanismes de contrôle de l'ingestion et de sélection des aliments⁵. Nous avons mis en évidence que le statut en protéines module la valeur hédonique accordée à des aliments riches en protéines. En effet nous avons montré que chez le rat déficient en protéines, plus un aliment est riche en protéines, plus il induit une augmentation de l'activité dans le système central de la récompense (mesurée par l'induction du gène précoce *c-fos* dans les neurones du *nucleus accumbens*) (Chaumontet *et al.* en préparation) ces données montrent bien que le système central de la récompense interagit beaucoup avec les systèmes de signalisation de la satiété et de la détection des nutriments Chaumontet *et al.* (2011, 2013), Recio *et al.* (2016).

2.4.2.4 Recherches menées sur les aspects dynamiques du système central de la récompense et les bases neurobiologiques du plaisir anticipé

Tout comme les voies périphériques de signalisation des nutriments, du rassasiement et de la satiété, le système central de la récompense joue un rôle clé dans le contrôle de l'ingestion, chez l'animal mais aussi chez l'humain. Or, comme nous l'avons déjà vu, il apparaît que ce système neuronal a pour caractéristique de fonctionner de manière inter-temporelle c'est à dire qu'il opère par anticipation (satisfaction anticipée) et par correction *a posteriori* des erreurs de prédictions. Dans le cadre de la thèse de O. Davidenko⁶, nous avons mené des études visant à comprendre les corrélats neurobiologiques du plaisir et de la satisfaction alimentaire en prenant en compte le caractère séquencé dans le temps du fonctionnement du système central de la récompense.

Caractérisation des effets d'anticipation de la satisfaction alimentaire

Nous avons ainsi cherché à comprendre dans quelle mesure et par quels mécanismes neurobiologiques le plaisir anticipé conditionne le plaisir perçu. Plusieurs travaux ont en effet montré que lors de la consommation d'un aliment, le plaisir anticipé peut conditionner pour partie l'appréciation perçue lors de la dégustation. (McClure *et al.*, 2004, Nitschke *et al.*, 2006, Plassmann *et al.*, 2008, Yeomans *et al.*, 2008). Nous avons montré

5. Cette question de l'importance du plaisir alimentaire dans les processus a fait l'objet d'un supplément dédié de la revue *Appetite* paru en 2016 et que j'ai co-édité avec D. Tomé Darcel and Tome (2016)

6. co-encadrement à 50%, directeur de thèse D. Tomé

dans une première étude réalisée chez l'humain qu'il y avait de fortes différences inter-individuelles quand à l'effet observé des anticipations sur le plaisir ressenti après consommation. Nous avons utilisé un protocole dans lequel nous donnions une information sur un produit juste avant sa consommation (le produit était connu et avait été préalablement évalué par le sujet). Or, l'information portant sur l'appréciation du produit par le sujet pouvait être vraie (dans une majorité des cas, 2/3 des situations) mais pouvait aussi être fausse (1/3 des situations). Ainsi ce protocole nous a permis de mesurer, pour chaque individu, dans quelle mesure l'information donnée sur le produit pouvait influencer le jugement du consommateur. Si nous avons pu mettre en évidence un effet de l'anticipation pour des divergences faibles entre information donnée au préalable et réalité (effet d'assimilation), en revanche nous n'avons pas montré d'effet des anticipations du plaisir alimentaire pour des divergences marquées (effet de contraste) comme présenté en figure 2.23 (Davidenko et al., 2014, 2015). Il apparaît néanmoins qu'il y a une grande variabilité inter-individuelle dans la propension à l'assimilation ou au contraste.

Bases neurobiologiques des effets d'anticipation de la satisfaction alimentaire

Si, comme on l'a vu à l'instant, il y a bien un effet des anticipations sur la perception du plaisir, notre compréhension des mécanismes neurobiologiques sous-jacents est encore très parcellaire. Nitschke *et al.* suggèrent que le cortex gustatif (*insula*) s'activerait par anticipation et serait le lieu où est "encodé" l'anticipation du plaisir alimentaire (Nitschke et al., 2006), or on sait par ailleurs que cette région est aussi activée en réponse à la consommation et pendant la perception gustative des aliments. Une activation précoce de l'*insula* dans le cas de l'anticipation d'un plaisir important pourrait potentialiser et augmenter la réponse de cette région au moment de la réception du produit. Le mécanisme d'assimilation serait donc le résultat d'un effet de rémanence de l'activation par anticipation du cortex gustatif. De surcroît, si comme nous l'avons conclu lors de l'étude précédente, il existe une variabilité forte entre les individus, nous devrions être capables de mettre en évidence des profils d'activation neuronale différents d'un individu à l'autre en lien avec leur propension à l'assimilation. Afin de tester ces hypothèses le protocole décrit plus haut a été dupliqué dans un scanner d'imagerie par résonance magnétique afin (i) de détailler la mécanique neuronale de l'assimilation et (ii) d'observer les différences de profils d'activation chez des individus "assimilateurs" ou "non-assimilateurs". Il en est ressorti que c'est chez les non-assimilateurs que nous avons observé les modifications les plus marquées d'activation du système de la récompense et du cortex insulaire. Il est apparu que le processus d'assimilation gustative était corrélé à une activation moindre des réseaux de la récompense et de l'attention (figure 2.24). Ces résultats indiquent non seulement que les processus sensoriels sont modulés par les circuits de la récompense mais suggèrent aussi que les processus du contrôle exécutif et de l'attention exercent un effet modulateur puissant sur les signaux sensoriels périphériques et par extension sur les phénomènes de satiété et de rassasiement.

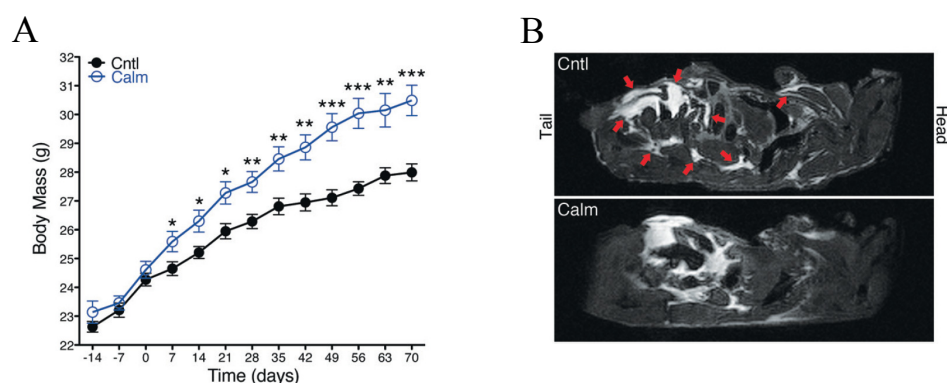


FIGURE 2.22 – Modulation de la compositions corporelle et du poids chez des souris calmes (d'après Gurfein et al. (2012)). (A) évolution du poids corporel chez des souris dont les niveaux de stress ont été diminuées *Calm*. (B) Composition corporelle révélées par IRM, les flèches rouges indiquent les dépôts de tissus adipeux.

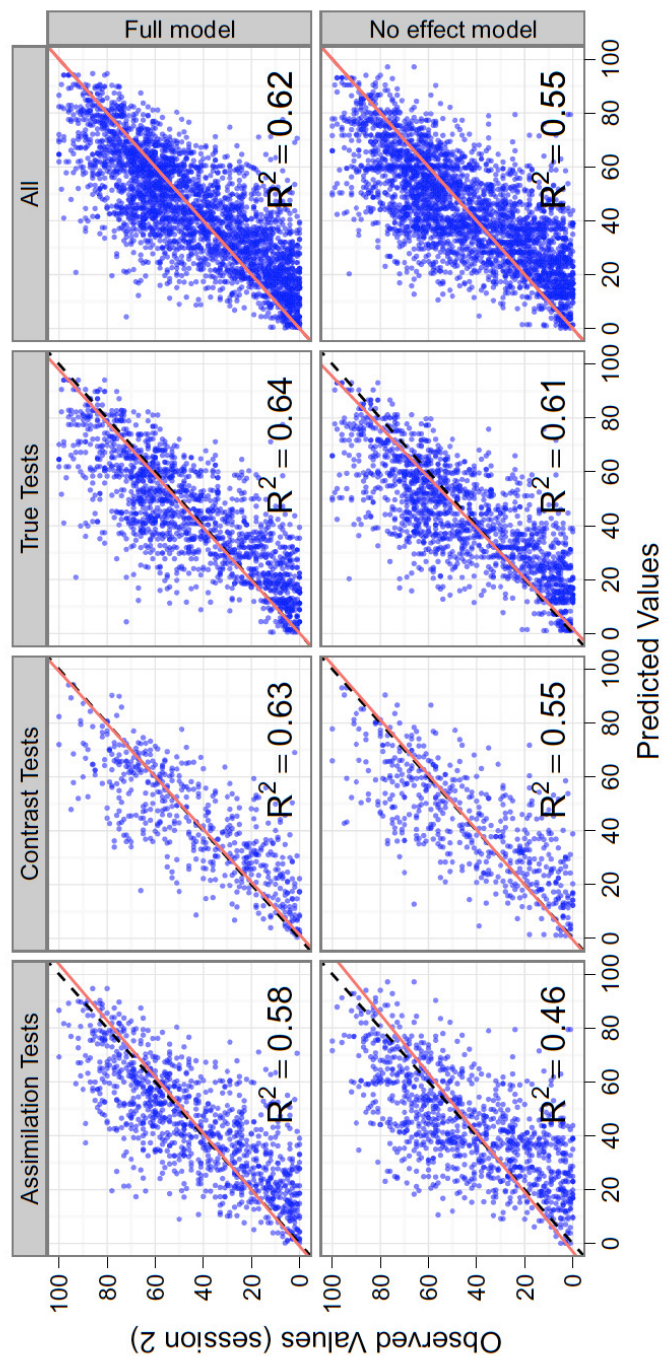


FIGURE 2.23 – Mise en évidence d’un effet du plaisir anticipé pour des divergences faibles entre plaisir attendu et plaisir perçu d’après Davidenko et al. (2015). Effet d’une information (indiquée sur l’étiquette du produit à consommer) sur l’évaluation hédonique du produit. Chaque graphique présente pour chaque test de produit et pour tous les individus : en abscisse le plaisir anticipé (information donnée sur l’étiquette) et en ordonnée le plaisir perçu (déclaré après consommation). *Assimilation Tests* = tests pour lesquels l’information donnée est non conforme à ce que le sujet va recevoir mais peu divergente de la valeur hédonique attribuée par le consommateur. *Contrast Tests* = tests pour lesquels l’information donnée est non conforme à ce que le sujet va recevoir et fortement divergente de la valeur hédonique attribuée par le consommateur. *True Tests* = tests pour lesquels l’information donnée est conforme à ce que le sujet reçoit. *all* = ensemble des tests. *Full model* = modèles prédictifs (régressions linéaires) comprenant des coefficients non nuls pour l’effet de l’anticipation (un coefficient pour des divergences faibles et un coefficient pour des divergences fortes). *No effect model* = modèles prédictifs (régressions linéaires) comprenant des coefficients nuls pour l’effet de l’anticipation. Ces résultats montrent qu’ajouter des coefficients pour les effets de contraste et d’assimilation améliore significativement la qualité de la régression linéaire. **Autrement dit prendre en compte l’information présentée avant la consommation permet de mieux prédire la satisfaction déclarée lors de la consommation de l’aliment**

Pour conclure, les travaux menés sur la participation du système central de la récompense au mécanismes de contrôle de l'ingestion ont permis de souligner l'importance de cette mécanique dans le comportement alimentaire. Ces recherches ont permis de mieux comprendre les bases neurobiologiques du fonctionnement de ce système et notamment de sa dimension séquencée et inter-temporelle, nos travaux ont permis d'insister sur un aspect encore peu étudié du point de vue de la neurobiologie des comportements alimentaires à savoir l'importance des processus attentionnels dans la perception de la satisfaction alimentaire. Si quelques travaux en psychologie ont mis en évidence le rôle de l'attention (Robinson et al., 2013) ce sujet est encore très peu traité par les neurosciences de l'appétit. Enfin nos résultats ont souligné l'importance de prendre en compte les différences inter-individuelles dans l'étude du système central de la récompense et de son rôle dans le comportement alimentaire.

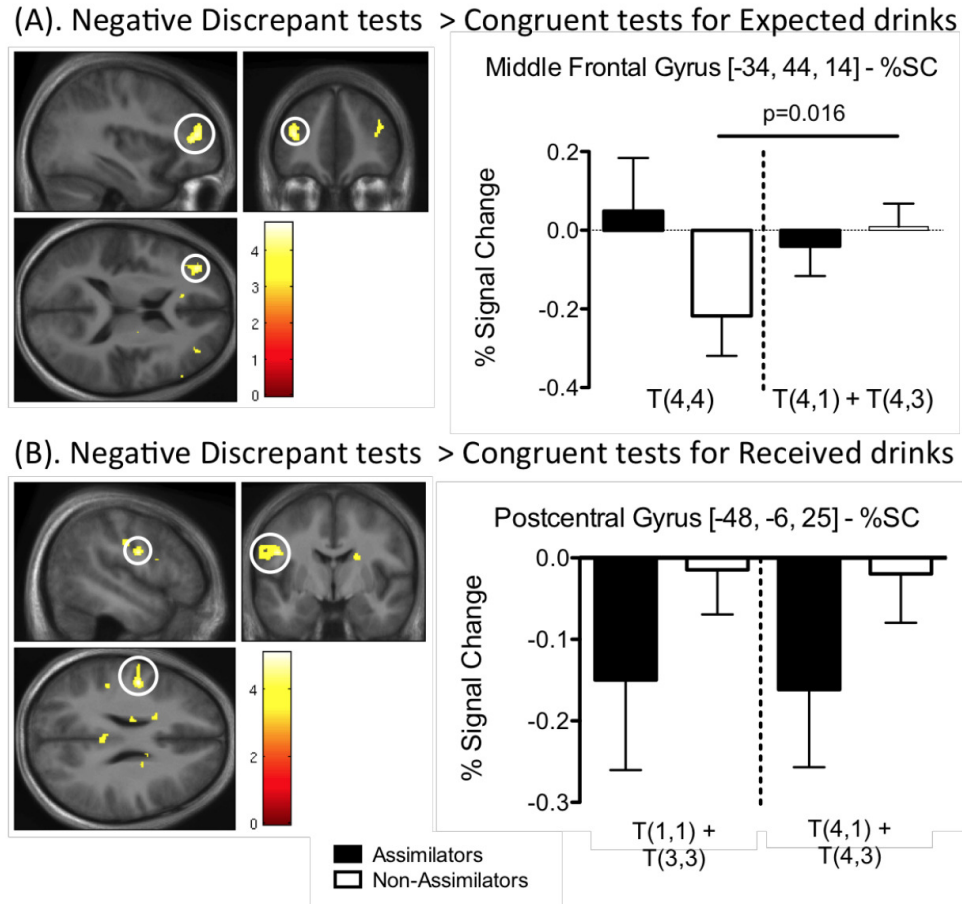


FIGURE 2.24 – Différences d’activation neuronale entre les sujets “assimilateurs” et “non assimilateurs” pour deux amplitudes de divergence entre plaisir attendu et plaisir perçu d’après Davidenko *et al.*, en révision *NeuroImage*. Les deux régions pour lesquelles des différences sont observées sont le gyrus frontal médian (cortex frontal) et le gyrus postcentral (cortex insulaire), localisées sur les images de gauche. Les histogrammes de droite présente le pourcentage de changement du signal BOLD. Les barres noires de l’histogramme représentent les “assimilateurs” tandis-que les barres blanches les “non” assimilateurs”. *Negative discrepant tests > congruent tests for expected drinks* = contraste entre les activations des attentes suscitées pour des tests non congruents (l’information fournie ne correspond pas au produit donné par la suite) avec les activations des attentes suscitées pour des tests congruents (l’information fournie correspond au produit donné par la suite). *Negative discrepant tests > congruent tests for received drinks* = contraste entre les activations suscitées par la consommation lors des tests non congruents (l’information fournie ne correspondait pas au produit reçu) avec les activations suscitées par la consommation lors des tests congruents (l’information fournie correspondait au produit reçu)

2.4.2.5 Recherches menées sur les mécanismes et dynamiques de changements de comportements chez l'humain

Ces travaux sur le plaisir anticipé et les processus de prise de décision alimentaire se prolongent logiquement vers les recherches "appliquées" sur la question des changements de comportements alimentaire, cette question est d'un grand intérêt tant du point de vue du développement en agroalimentaire que du point de vue de la santé publique. Dans ce cadre j'ai mené et participé à deux projets doctoraux traitant de la question des changements de comportement alimentaire. Dans ces deux projets de thèse nous avons insisté sur l'importance des processus attentionnels dans la mécanique de prise de décision.

Traits tempéramentaux et prise de poids chez l'enfant

Dans le cadre de la thèse de doctorat de V. Godefroy⁷ nous avons travaillé à mettre en balance les traits de comportement des enfants (notamment les aspects tempéramentaux relatifs à la réactivité, et la capacité d'autorégulation, d'après Rothbart (Rothbart and Derryberry, D, 1981)) avec le développement du comportement alimentaire de l'enfant. Nous avons mesuré les traits d'appétit par questionnaire chez des enfants, puis via des mesures comportementales incluant notamment des tâches cognitives associées à l'attention et à la réactivité. La méthode par questionnaire a permis de valider la modélisation tempéramentale des traits d'appétit via la réactivité de l'appétit et l'autorégulation de la prise alimentaire. Nous avons aussi observé, pour les mesures comportementales, un impact positif d'une composante de réactivité de l'appétit sur l'adiposité et un effet négatif de l'autorégulation de la prise alimentaire sur la réactivité de l'appétit. Ces résultats seront très précieux pour anticiper des prédispositions de troubles du comportement alimentaire chez l'enfant ainsi que pour développer des actions de sensibilisation efficaces auprès du jeune public.

Marketing social et changement de comportement

Dans le cadre du projet doctoral d'A. Gamburzew⁸, portant sur le changement de comportement en condition d'achat réel, nous avons mené une étude visant à mesurer l'effet d'une intervention de 6 mois combinant un logo nutritionnel simplifié et un dispositif de marketing et de communication mettant en avant et valorisant les aliments peu coûteux et de bonne qualité nutritionnelle sur les achats de fruits et légumes et de féculents signalés par le logo. Les deux magasins choisis étaient situés dans les quartiers défavorisés du nord de Marseille. Ici, nous nous sommes concentrés sur les processus attentionnels en travaillant notamment sur la visibilité et la compréhension d'un système de promotion d'aliments de bon rapport $\frac{\text{qualité nutritionnelle}}{\text{prix}}$ peu sélectionnés par les consommateurs. Cette étude a souligné l'efficacité d'une campagne combinant information

7. Co-encadrement 10% direction de thèse N. Rigal et L. Romo

8. Co-encadrement 50% D. Tomé

nutritionnelle et visibilité des produits dans l'amélioration des comportements d'achat des individus (Gamburzew et al., 2016, 2017, 2015a,b), illustrant bien l'utilité de la compréhension des mécanismes attentionnels dans la construction des comportements d'achat.

2.4.3 Conclusion générale sur les travaux de recherche

Nous l'avons vu, de nombreuses régions cérébrales contribuent à la fabrique des comportements alimentaires humains, depuis les zones bulbaires qui orchestrent des réponses stéréotypées nécessaires au contrôle des processus ingestifs jusqu'aux régions frontales mobilisées par le contrôle cognitif et les processus attentionnels sans oublier l'hypothalamus et les centres du plaisir et de la récompense. Cette mécanique riche et complexe rend le comportement alimentaire très efficace pour subvenir aux besoins de l'organisme est hautement flexible et adaptable à de très nombreuses situations alimentaires. Cependant, nos connaissances sur la neurobiologie des comportements alimentaires restent encore à parfaire, notamment pour permettre d'expliquer pourquoi et comment dans des situations alimentaires identiques, plusieurs individus peuvent ne pas répondre de la même façon, ou pourquoi certains individus développent des pathologies et troubles alimentaires là où d'autres ont un comportement adéquat. Cette compréhension des différences inter-individuelles est un des défis majeurs de la science du comportement alimentaire pour les années à venir, elle devra reposer sur des approches interdisciplinaires des comportements de consommation, combinant a minima sciences sociales et neurosciences cognitives, psychologie expérimentale, neurophysiologie et imagerie cérébrale.

2.4.3.1 Perspectives de recherche

Pour progresser encore dans la compréhension des processus neurobiologiques qui produisent les comportements alimentaires, il sera nécessaire d'explorer davantage, chez l'animal et chez l'humain, les voies de la sensibilité périphérique aux nutriments, de la signalisation de la satiété et du rassasiement ainsi que des processus du plaisir alimentaire et de la prise de décision. Ces recherches devront notamment prendre en compte les capacités d'adaptation et de plasticité de ces systèmes ainsi que les fortes différences inter-individuelles au sein des populations concernées. Sur le plan méthodologique il sera judicieux d'associer différentes disciplines de recherche pour pouvoir mettre en perspective les composantes biologiques, physiologiques, psychologiques et cognitives de l'acte alimentaire. Un aspect central de ces recherches restera toutefois de comprendre l'équilibre entre les voies homéostatiques (la fonction première, vitale, de l'alimentation demeure la couverture de la demande métabolique en nutriments et en énergie), et les voies sensorielles non-homéostatiques et facteurs cognitifs dans le contrôle de l'ingestion et dans les choix et préférences alimentaires.

Le sujet actuel des mes recherches est les modalités de codage dans le cerveau des informations relatives aux circonstances et aux événements de la prise alimentaire en lien avec l'ingestion de protéines (modalités neurales de codage et de représentation, critères de préférences et de choix), une partie des mes

activités s'orientent vers l'utilisation de modèles mathématiques et informatiques pour mieux comprendre les critères de décisions et anticiper les choix alimentaires.

2.5 Recherche et développement agro-industriel

Une part importante de mes activités de recherche a été menée dans le cadre de partenariats public-privé, ces interactions fortes avec le secteur concurrentiel ont pris la forme soit d'une Chaire d'enseignement et de recherche d'AgroParisTech (que je coordonne depuis 2011), soit de partenariats plus ponctuels (thèses CIFRE ou contrats de collaboration privés), ou encore d'un projet Européen dans lequel participait un acteur industriel de l'agroalimentaire. Je contribue aussi à valoriser mes activités de recherche dans le cadre de formation et d'activité de conseil aux entreprises.

2.5.1 Coordination d'une chaire partenariale

Depuis juin 2011 j'assure la coordination d'une chaire d'enseignement et de recherche intitulée : Chaire Aliment, Nutrition Comportement Alimentaire (Chaire ANCA). La Chaire ANCA, mise en place à AgroParisTech avec le soutien de Danone Research (depuis 2011) et de la Fondation Louis Bonduelle (depuis 2016), est une chaire partenariale d'AgroParisTech établie dans le cadre de la Fondation AgroParisTech. La Chaire ANCA s'adresse en priorité aux générations actuelles et à venir d'acteurs et de décideurs du domaine de la nutrition de l'alimentation. Elle a pour mission la sensibilisation aux enjeux de l'alimentation pour la santé de l'Homme, cette Chaire a pour ambition d'être un appui fort de la politique de formation d'AgroParisTech dans le domaine de l'alimentation et la santé, surtout pour ce qui concerne les formations à distance, dématérialisées et numériques (MOOC et SPOC). La chaire ANCA a notamment mené des activités de conception et développement des actions d'éducation nutritionnelle ou de formation à la nutrition. À titre d'exemple durant ces 6 dernières années ANCA a réalisé :

- Plus de 140 vidéos pédagogiques en nutrition (accessibles sur le site www.chaire-anca.org) » des vidéos d'animation sur des sujets tels que l'étiquetage nutritionnel ou les troubles du comportement alimentaire.
- 2 serious games (jeux éducatifs à destination des collégiens)
- une plateforme libre d'e-learning en alimentation santé (Nutrition Academy)
- un MOOC en alimentation et santé (maquette)
- 5 interventions au Salon de l'Agriculture
- 5 interventions à la fête de la science
- (conjointement avec AgroParisTech Executive) conçu 20 maquettes de formations pour les professionnels de l'agroalimentaire qui ont donné lieu à 30 sessions de formation

- Organisé et animé des événements et séminaires autour de la nutrition comme un symposium sur le plaisir alimentaire à AgroParisTech (2013) et en 2015 à Fréjus
- porté un « Food-Hackathon » (qui a eu lieu en février 2016 à la Gaîté Lyrique)

2.5.2 Recherche partenariale

Dans le cadre et en marge de la chaire ANCA, plusieurs projets de recherche partenariale ont été menés autour de la question du plaisir alimentaire. Le projet doctoral de O. Davidenko a été ainsi financé en grande partie par ce projet de mécénat (soutenu à l'époque par Danone Nutricia Research). Par ailleurs j'ai été coordinateur de la thèse d'A. Gamburzew (contrat CIFRE avec l'agence Linkup). Enfin la thèse de R. Rasomanana a été soutenue financièrement par le groupe VivaSanté.

2.6 Recherche dans le cadre de la coopération internationale

J'ai été impliqué dans plusieurs programmes de recherche partenariale internationale, tout d'abord comme membre du *scientific board* du projet européen Nutrient Sensing In Satiety Control and Obesity (NuSISCO)⁹ pour lequel j'ai assuré le co-encadrement de 2 projets doctoraux (N. Zeeni, et J. Schwarz). Ce projet était mené en partenariat avec un consortium européen comprenant : Imperial College à Londres, la Technische Universität München et le centre de recherche Unilever de Vlaardingen (Pays Bas).

Depuis 2012 je suis en charge d'un dépôt de projet Européen portant sur la question du plaisir alimentaire et regroupant plusieurs université européennes (Imperial College, Université de Zurich, AgroParisTech, Université de Groningen, Danone Research, University of Birmingham, Université de Wageningen et Université de Reykjavik) qui à ce jour n'a pas encore été financé (bien que très proche du seuil de sélection, 2 années consécutives évalué comme "très bon" totalisant un score d'évaluation de 92% sachant que le seuil était 94%).

Dans le cadre d'une collaboration internationale que j'ai initiée avec l'équipe de D. Nixon (UCSF, *Division of Experimental Medicine*), j'ai travaillé sur l'effet d'une diminution des niveaux de stress sur le comportement alimentaire. Dans le cadre de cette collaboration, j'ai été invité à deux reprises à San Francisco, pour un total de 5 semaines, deux étudiants de stage long sous ma direction ont séjourné dans ce laboratoires californien et nous avons reçu deux chercheurs pendant trois semaines. Ces travaux ont donné lieu à deux publications originales et une troisième est en cours de rédaction Gurfein et al. (2014a,b).

En 2013, j'ai effectué une visite d'une semaine à Shanghai dans le but d'établir une collaboration de recherche avec l'université de Fudan à Shanghai dans le cadre d'une mobilité soutenue par Campus France (Pr. Zheng Yufang), nous avons en retour reçu ce chercheur pendant une semaine, l'année suivante, en France, les suites de ce projet sont en cours de développement.

En 2017 j'ai porté et soumis un projet lauréat de l'appel à projet "chaire d'Alembert IDEX Paris-Saclay qui permet depuis novembre 2017 d'accueillir le Pr. Suzanne Higgs comme "professeur invitée" pour une durée d'un an à AgroParisTech afin de participer aux activités de recherche de notre groupe et aux activités d'enseignement du Master 2 "Nutrition et Sciences de Aliments" de l'Université Paris Saclay.

9. Nutrient Sensing in Satiety Control and Obesity, FP6 MOBILITY # 020494-2. Early stage research training (EST) Marie Curie Host Fellowships

2.7 Formation continue

Dans le cadre de la Chaire ANCA notamment, je coordonne des actions de formation en lien étroit avec les services de la formation continue d'AgroParisTech (*AgroParisTech Executive*). Ces formations s'adressent principalement aux acteurs de l'industrie agroalimentaire. J'ai, pour la période 2012-2017, organisé près de 30 actions de formations autour des questions et enjeux de la nutrition et du comportement alimentaire à destination de publics variés. Ces sessions de formation ont, en effet, concerné des publics aussi divers que des transformateurs laitiers (Laïta / Danone / Bongrain) que des cadres de France-Agrimer ou encore des boulangers industriels (East Balt) ou SEB ou Valorial. Je coordonne la construction d'un MOOC (niveau avancé) à AgroParisTech qui devrait voir le jour en 2018 sur la question des innovations alimentaires et de la santé humaine.

2.8 Activités d'expertise scientifique et de conseil

Je suis régulièrement sollicité pour expertiser des articles à paraître dans des publications scientifiques à comité de lecture. J'ai réalisé 32 évaluations depuis janvier 2006, dans les publications suivantes : Genes and Nutrition – European Journal of Clinical Nutrition – Plos One – Appetite – Nutrition journal – Neuroimage – Fontiers in nutrition - Frontiers in Neuroscience – Eating and Weight Disorders. Je suis « Review Editor » de la revue Frontiers in Nutrition (section Neuroenergetics, Nutrition and Brain Health). En 2014 et 2015 j'ai été éditeur invité de la revue Appetite pour un numéro spécial paru en 2016 sur « *pleasure and Nutrition* » qui comprend 7 contributions originales de scientifiques leaders dans leur domaine. J'ai aussi été amené à expertiser des projets de recherche dans le cadre d'appels à projets régionaux (par exemple : appel d'offre de la Région des Pays de la Loire, appel à projet interne de Imperial College en 2015). Je suis aussi sollicité pour des activités de d'expertise et de conseil auprès de structures variées, (startups, ONGs). Par exemple, je coordonne en ce moment l'évaluation du programme d'éducation nutritionnelle pour l'association *Play International*. et accompagne une startup *Au Royaume Des Dattes*, qui developpes des produits de nutrition spécialisée à partir de dattes.

2.9 Publications scientifiques et valorisation

À ce jour¹⁰, mon activité de recherche a donné lieu à 86 communications dont 34 articles dans des journaux scientifiques internationaux à comité de lecture, j'ai contribué à deux chapitres d'ouvrages scientifiques. Mes publications ont, au total été citées 1129 fois (H index : 18). La liste complète des communications et publications auxquelles j'ai contribué ou dont je suis l'auteur ou le co-auteur est présentée en section 5. Une part importante de la valorisation de mes activités de recherche est assurée dans le cadres de séances de formation continue ou de conseil auprès d'acteurs du domaine de l'alimentation (associations, *startups*, et entreprises, voir en section 2.8). Enfin, en décembre 2013 j'ai organisé à AgroParisTech un symposium sur la question du plaisir alimentaire qui a réuni près de 130 personnes.

10. Consulté le 7 Janvier 2018

2.10 Dissémination des savoirs en nutrition auprès du grand public

Dans le cadre des activités de la chaire ANCA, j'ai pris l'initiative de développer des supports de formation et de communication grand public sous forme de vidéos. Il y a désormais près de 182 vidéos de vulgarisation scientifique réalisées et utilisables pour les formations d'AgroParisTech (elles sont aussi accessibles librement sur le web). Ces interviews vidéo sont souvent complétées par des diagrammes et présentations animées permettant d'expliquer des concepts scientifiques ou techniques de manière simple et dans un délai court.

Je suis membre du collectif artiste / scientifique SVAD qui a réalisé avec le soutien de la Diagonale Paris-Saclay un court métrage sur la construction des choix alimentaires ("Beef or Pasta") qui a été projeté au festival Curiositas en 2016, à la Fête de la Science, dans le cadre de l'université de la Paix organisé par le Cité internationale Universitaire de Paris et au festival Alimentation 2030 à la cité de Sciences et de l'Industrie dans le cadre de projections-débats. Ce projet a été le fruit d'une rencontre avec un vidéaste (Clément Tomé), un animateur (Shawy), un dessinateur (Guillaume Carreau). Il a eu pour objet une installation artistique donnant à voir les processus mentaux qui sous-tendent un simple choix alimentaire. Cette œuvre d'art a pris la forme d'un court métrage parcourant l'ensemble des mécanismes de délibération internes qui contribuent à une décision alimentaire simple (le choix d'un plat dans un menu).

Récemment, j'ai été lauréat d'un concours (organisé par la Diagonale Paris-Saclay) afin de développer un web-documentaire intitulé *Pulse-Fiction* sur la question des sources animales et végétales de protéines alimentaires. Pulse Fiction est un contenu web hybride et interactif, librement accessible, à la manière d'un « *livre dont vous êtes le héros* », qui a pour ambition de faire comprendre au grand public les implications du rééquilibrage inévitable entre les parts respectives des protéines animales et végétales dans l'alimentation humaine sur les systèmes alimentaires. Ce contenu interactif, accessible en ligne sera disponible courant en 2018 et sera le fruit de la rencontre entre des chercheurs nutritionnistes, sociologues, économistes ou encore physiciens des aliments, et des infographistes, des développeurs web et des vidéastes. Il proposera d'explorer différents scénarios de changements de régime alimentaire en combinant des représentations infographiques (*data visualisation*), des interviews ou des séquences de fiction d'anticipation.

J'ai fait l'objet de plusieurs interviews parues, par exemple, dans le quotidien en ligne « Huffington Post », sur le site du « Nouvel Obs », pour le journal suisse « Le Temps », ou dans plusieurs revues professionnelles (Cuisine Collective, Process alimentaire). La liste complète de ces articles grand public est donnée en section 5.4. J'ai aussi réalisé ou contribué à plusieurs clips vidéos de vulgarisation scientifique sur la question des

comportements alimentaires ou de problématiques nutritionnelles, la liste des ces médias est donnée en section. J'ai en effet apporté une contribution significative à l'ensemble des vidéos de vulgarisation réalisées par la chaire ANCA. De surcroit j'ai été co-auteur de plusieurs supports vidéos (présentées en section 5.5).

Chapitre 3

Activités d'encadrement des travaux de recherche

3.1 Résumé des activités d'encadrement

Mon activité de recherche est par nature un travail collectif et elle est conduite dans le cadre d'une équipe de recherche. Dans ce contexte, j'ai été, ou suis actuellement impliqué dans la coordination directe de 10 projets doctoraux et 7 ont, à ce jour, fait l'objet d'une soutenance de thèse et toutes ont fait l'objet d'au moins une publication originale. Hormis les comités et jurys de thèse des doctorants cités plus haut, j'ai été invité à participer à 5 jurys et comités de thèse dont 1 au Royaume Uni. Dans le cadre de la spécialité Nutrition et Santé du Master 2 Nutrition et Sciences des Aliments de l'Université Paris-Saclay j'ai encadré 13 stages de Master 2. J'assure une charge d'enseignement au sein de l'Unité de Formation et de Recherche (UFR) « Biologie et Nutrition Humaines » du département « Sciences de la vie et santé » d'AgroParisTech (En moyenne 201 heures sur les quatre dernières années).

3.2 Direction des travaux de recherche

3.2.1 Co-encadrement de thèse

J'ai été, ou suis actuellement impliqué dans la coordination directe de 10 projets doctoraux, 7 ont à ce jour fait l'objet d'une soutenance de thèse et toutes ont fait l'objet d'au moins une publication.

- **2006 - 2009** - Wahiba Nefti : Modifications de la sensibilité du nerf vague aux neuro-peptides gastro-intestinaux induites par des situations nutritionnelles (Co-encadrement 50% D. Tomé) - Articles originaux publiés dans le cadre de ce doctorat Nefti et al. (2009)
- **2007 - 2010** - Jessica Schwarz : Central integration of dietary protein signalling (Co-encadrement 50% D. Tomé)- Articles originaux publiés dans le cadre de ce doctorat Schwarz et al. (2010)
- **2007 - 2010** - Nadine Zeeni : Plasticité neuronale des voies périphériques et centrales contrôlant la prise alimentaire (Co-encadrement 50% G. Fromentin) - Articles originaux publiés dans le cadre de ce doctorat Zeeni et al. (2009, 2010)
- **2009 - 2012** - Rojo Rasoamanana : Fibres et contrôle de la prise alimentaire : nature et mécanismes (Co-encadrement 50% G. Fromentin) - Articles originaux publiés dans le cadre de ce doctorat Rasoamanana et al. (2012a, 2013) - Articles originaux publiés dans le cadre de ce doctorat
- **2011-2014** - Marion Journel-Soto : Liquid calories and body weight, feeding behavior and neuronal pathways underlying food intake (Co-encadrement 20% G. Fromentin) - Articles originaux publiés dans le cadre de ce doctorat Soto et al. (2015a)
- **2012 - 2015** - Olga Davidenko : Effect of sweetness expectation on sweetness reward (Co-encadrement 50% D. Tomé) - Articles originaux publiés dans le cadre de ce doctorat Davidenko et al. (2015)
- **2014 - 2018** (soutenance le 30/5/18) - Axel Gamburzew : La méthode du marketing social pour une action de prévention nutritionnelle en supermarché. (Co-encadrement 50% D. Tomé) - Articles originaux publiés dans le cadre de ce doctorat Gamburzew et al. (2016, 2017)
- **2013 - 2016** - Valérie Godefroy : Modélisation tempéramentale des traits d'appétit de l'enfant : réactivité de l'appétit et autorégulation de la prise alimentaire en lien avec l'adiposité (Co-encadrement 10% N. Rigal et L. Romo) - Articles originaux publiés dans le cadre de ce doctorat Godefroy et al. (2017)
- **2017 - en cours** - Sema Akkoyunlu : Conception et validation d'un système de recommandations alimentaire à partir de données de consommation via une approche par intelligence artificielle (Co-encadrement 50% A. Cornuéjols, thèse en partenariat avec Danone Nutricia Research)

- **2017 -en cours** - Chloé brouzes : Compréhension des facteurs déterminants l'acceptabilité d'un changement alimentaire, cas de pistes d'améliorations proposées pour des enfants en Égypte (Co-encadrement en cours 50% D. Tomé, thèse en partenariat avec Danone Nutricia Research)
- **2018 - en cours** – Irène Demongeot : « Concevoir, mettre en œuvre et tester un algorithme efficace de recommandations alimentaires », (Co-direction 50% N. Darcel, A. Cornuéjols, thèse en partenariat avec SEB)

3.2.2 Participation à des comités et jurys de thèse externes à AgroParisTech

Hormis les comités et jurys de thèse des doctorants cités plus haut, j'ai, participé a plusieurs jurys et comités de thèse :

- **2013** - Beth Pavlicek (ENS-INSEAD) Value-based decision making, cognitive regulation and obesity, *direction de thèse H. Plassmann* examinateur de la thèse
- **2013** - Sarah Schofield, (Imperial College), direction de thèse *direction de thèse J. Bell, 2013*, rapporteur de la thèse
- **2014-2017** - Lucile Marty, (CSGA), Impact du plaisir alimentaire dans le contrôle de la prise alimentaire chez l'enfant normo-pondéral et en surpoids de 6 à 11 ans, *direction de thèse S. Nicklaus*, membre du comité de thèse
- **2015- en cours** - Sarah Bastien, (LECLA), Les pratiques culinaires des consommateurs et leurs impacts sur leurs comportements et leurs représentations alimentaires, *direction de thèse J.-J. Boutaud*, membre du comité de thèse
- **2016- en cours** - Yentl Gautier, (NuMeCa, INRA Rennes) Effet de l'exposition à une alimentation palatale sur les processus neurocognitifs et le comportement alimentaire chez l'Homme et le modèle miniporc. Apport de tests comportementaux et de l'imagerie cérébrale et d'approche par enquête et questionnaires, *direction de thèse D. Val-Laillet*, membre du comité de thèse
- **2017** - Marième Njim, (INRA-PAN), Impact de la dénutrition périnatale sur le système neuro-endocrine intestinal *direction de thèse M. Neunlist*, membre du Jury de thèse
- **2018** - Camille Rioux, (IPB- Université Aix Marseille), Choix et aversions alimentaires des enfants de 3-6 ans en contexte de restauration scolaire : mécanismes cognitifs et sensoriels qui sous-tendent les réactions affectives des enfants aux aliments. *direction de thèse D. Picard et J. Lafraire*, membre du jury de thèse

- **2007-2010** - Participation au *board* scientifique du projet NuSisCO, participation au comité de thèse des 6 programmes de recherches menés par les partenaires du programme européen.

3.2.3 Encadrement de stages long de master

Dans le cadre de la spécialité Nutrition et santé du Master 2 Nutrition et Sciences des Aliments de l'université Paris Saclay j'ai encadré 13 stages de Master 2 depuis 2006 et participé chaque année aux soutenances de fin d'étude des candidats.

3.3 Activités d'enseignement

La principale part des activités d'enseignement ¹ que je conduis s'inscrit dans le cadre des enseignements de l'Unité de Formation et de Recherche (UFR) « Biologie et Nutrition Humaines » du département « Sciences de la vie et santé » d'AgroParisTech. J'y dispense des enseignements dans les domaines des neurosciences, de la neurobiologie du comportement, de l'éthologie et des sciences du comportement alimentaire. Je suis aujourd'hui responsable (i) de l'enseignement de 3^{ème} année de la formation d'ingénieur : « Bases physiologiques et psychosociales des comportements alimentaires », d'un module de Master ² "comportements alimentaires" (ii) d'un module introductif aux neurosciences (enseignement dispensé en anglais) destiné aux étudiants en 2^{nde} année intitulé « *Introduction to experimental neuroscience* » et (iii) du module intitulé : « Alimentation environnement et santé de l'Homme ». J'ai beaucoup développé mes activités dans le domaine de la formation continue d'AgroParisTech (AgroParisTech *Executive*) et mon implication dans la spécialité Nutrition et Santé du Master 2 Nutrition et sciences des aliments de l'Université Paris Saclay est croissante.

1. En moyenne 201h sur les quatre dernières années

2. spécialité Nutrition et Santé du Master 2 Nutrition et sciences des aliments de l'Université Paris Saclay

Chapitre 4

Perspectives

4.1 Perspectives de recherche : Vers une étude de la diversité des comportements alimentaires des individus au moyen d'approches de psychologie cognitive, d'imagerie cérébrale et d'intelligence artificielle

Les projets de recherches portés jusqu'à présent ont été menés dans le but de mieux comprendre les mécanismes neurobiologiques de la signalisation des nutriments, de la fabrication de la satiété et du rassasiement et de la prise de décision dans le domaine alimentaire. Dans le prolongement logique de ces travaux de recherches, je souhaite orienter mes études vers des travaux principalement chez l'humain (mais sans exclure de travailler chez le rat ou la souris) en vue d'identifier les déterminants qui sous-tendent les décisions alimentaires et de comprendre comment ces derniers participent à construire les comportements alimentaires des individus. Mon principal objectif sera de décrire et comprendre la diversité des comportements alimentaires des individus notamment en étudiant les processus cognitifs des décisions alimentaires. Il s'agira précisément (i) de définir et caractériser des typologies de réponses individuelles vis à vis de situations, de messages ou de dispositifs visant à induire des modifications des comportements alimentaires. Cette caractérisation des réponses comportementales comblera l'étude des profils d'activation neuronale et des caractéristiques des individus (traits comportementaux, données socio-économiques, phénotype métabolique, niveau d'activité, pathologies chroniques...). Nous nous baserons sur ces observations pour (ii) construire des modèles prédictifs de comportements qui expliqueront la diversité des réponses observées. Ces connaissances permettront, de proposer de nouvelles politiques nutritionnelles plus efficaces pour améliorer la santé de la population. Il s'agira donc de mener trois activités de front :

- Tout d'abord, le premier pas vers une compréhension de la diversité des comportements alimentaires sera **la caractérisation précise des réponses comportementales à l'échelle individuelle**. Des outils de psychologie expérimentale (tâches, informatisées ou en conditions réelles, de choix entre aliments, de catégorisation de produits, expériences de consentement à payer, tests d'association implicites) seront utilisés afin d'enregistrer finement les comportements des individus dans des situations de choix ou de consommation alimentaire. Ces observations seront mises en regard des caractéristiques individuelles des sujets pour proposer une typologie des mangeurs.
- Dans un second temps nous travaillerons à **définir la diversité des profils d'activation cérébrale associée aux comportements alimentaires ainsi observés**. Il s'agira ici de décrire les bases neurobiologiques des réponses comportementales et d'établir une correspondance entre la diversité des comportements et des profils d'activation cérébrale. Pour ces travaux l'IRMf sera notre approche de référence. Ce volet nécessitera un effort particulier de développement d'approches quantitatives en IRMf pour renforcer notre capacité à faire des comparaisons interindividuelles.

Ces approches IRMf, pourront être complétées à moyen terme par d'autres techniques de neuro-imagerie, tout particulièrement lorsque que les paradigmes expérimentaux nécessiteront une résolution temporelle plus fine que ce qui est possible en IRMf¹.

- La dernière étape de cette démarche aura pour objet la **construction des modèles prédictifs des comportements** qui expliqueront la diversité des réponses observées. Ces modèles seront établis sur la base des réponses comportementales, des caractéristiques individuelles ainsi que des données neurobiologiques recueillies. Ils reposeront sur des approches nouvelles basées sur des méthodes d'apprentissage automatique ou d'intelligence artificielle et de neurosciences computationnelles.

Ce projet s'inscrit pleinement dans la stratégie scientifique de l'UMR INRA AgroParisTech PNCA. En effet dans le cadre du projet d'unité, en construction pour la période 2020-2025 nous proposerons d'individualiser au sein de l'unité une équipe de recherche sur la thématique du comportement alimentaire, qui aura pour objectif de mettre en œuvre le projet de recherche précédemment décrit. En accord avec la direction du laboratoire j'aurai, à court terme, la responsabilité d'assurer la coordination de cette nouvelle équipe.

1. En particulier l'électroencéphalographie (EEG) est très complémentaire de l'IRMf du fait de sa résolution temporelle élevée.

4.2 Perspectives d'enseignement

Pour ce qui concerne les activités d'enseignement, le prolongement majeur de mes activités actuelles est de mettre sur pied un master international sur la question des comportements alimentaires traitant depuis les questions de biologie et de neurobiologie des comportement alimentaire jusqu'au aspects avancés de sciences du consommateur et de sociologie de l'alimentation. Cette offre de formation en Master se fera certainement dans le cadre d'un projet européen de type Erasmus Mundus + dont la construction devra débiter à partir de 2019, elle aura pour particularité d'être dispensée en Anglais et de reposer en partie sur des enseignements à distance (*e-learning*, *MOOC* et sur des méthodes pédagogiques novatrices).

Chapitre 5

Listes des travaux et exemplaires des publications nationales et internationales

5.1 Publications scientifiques originales

- Calvez, J., Fromentin, G., Nadkarni, N., **Darcel, N.**, Even, P., Tomé, D., Ballet, N., and Chaumontet, C. (2011). Inhibition of food intake induced by acute stress in rats is due to satiation effects. *Physiol. Behav.* 104, 675–683.
- **Darcel, N.**, Fromentin, G., Raybould, H.E., Gougis, S., Gietzen, D.W., and Tomé, D. (2005a). Fos-positive neurons are increased in the nucleus of the solitary tract and decreased in the ventromedial hypothalamus and amygdala by a high-protein diet in rats. *J. Nutr.* 135, 1486–1490.
- **Darcel, N.**, Liou, A.P., Tomé, D., and Raybould, H.E. (2005b). Activation of vagal afferents in the rat duodenum by protein digests requires PepT1. *J. Nutr.* 135, 1491–1495.
- Davidenko, O., Delarue, J., Marsset-Baglieri, A., Fromentin, G., Tomé, D., Nadkarni, N., and **Darcel, N.** (2015). Assimilation and contrast are on the same scale of food anticipated - experienced pleasure divergence. *Appetite* 90, 160–167.
- Faipoux, R., Tomé, D., Gougis, S., **Darcel, N.**, and Fromentin, G. (2008). Proteins activate satiety-related neuronal pathways in the brainstem and hypothalamus of rats. *J. Nutr.* 138, 1172–1178.
- Freeman, S.L., Bohan, D., **Darcel, N.**, and Raybould, H.E. (2006). Luminal glucose sensing in the rat intestine has characteristics of a sodium-glucose cotransporter. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 291, G439-445.
- Gaillard, D., Laugerette, F., **Darcel, N.**, El-Yassimi, A., Passilly-Degrace, P., Hichami, A., Khan, N.A., Montmayeur, J.-P., and Besnard, P. (2008). The gustatory pathway is involved in CD36-mediated orosensory perception of long-chain fatty acids in the mouse. *FASEB J.* 22, 1458–1468.
- Gamburzew, A., **Darcel, N.**, Gazan, R., Dubois, C., Maillot, M., Tomé, D., Raffin, S., and Darmon, N. (2016). In-store marketing of inexpensive foods with good nutritional quality in disadvantaged neighborhoods : increased awareness, understanding, and purchasing. *Int J Behav Nutr Phys Act* 13, 104.
- Glatzle, J., **Darcel, N.**, Rechs, A.J., Kalogeris, T.J., Tso, P., and Raybould, H.E. (2004). Apolipoprotein A-IV stimulates duodenal vagal afferent activity to inhibit gastric motility via a CCK1 pathway. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 287, R354-359.
- Godefroy, V., Trinchera, L., **Darcel, N.**, and Rigal, N. (2017). Behavioural measures of child's eating temperament and their link with BMI. *Appetite* 110, 6–14.
- Gurfein, B.T., Stamm, A.W., Bacchetti, P., Dallman, M.F., Nadkarni, N.A., Milush, J.M., Touma, C., Palme, R., Di Borgo, C.P., Fromentin, G., Lown-Hecht, R., Konsman, J.P., Acree, M., Premenko-Lanier, M., **Darcel, N.**, Hecht, F.M., Nixon, D.F. (2012). The calm mouse : an animal model of stress reduction. *Mol. Med.*, 18 :606-17.

- Gurfein, B.T., Davidenko, O., Premenko-Lanier, M., Milush, J.M., Acree, M., Dallman, M.F., Touma, C., Palme, R., York, V.A., Fromentin, G., **Darcel, N.**, Nixon, D.F., Hecht, F.M. (2014). Environmental enrichment alters splenic immune cell composition and enhances secondary influenza vaccine responses in mice. *Mol. Med.* 20, 179–190.
- Hadri, Z., Chaumontet, C., Fromentin, G., Even, P.C., **Darcel, N.**, Bouras, A.D., Tomé, D., and Rasoamanana, R. (2015). Long term ingestion of a preload containing fructo-oligosaccharide or guar gum decreases fat mass but not food intake in mice. *Physiol. Behav.* 147, 198–204.
- Nefti, W., Chaumontet, C., Fromentin, G., Tomé, D., and **Darcel, N.** (2009). A high-fat diet attenuates the central response to within-meal satiation signals and modifies the receptor expression of vagal afferents in mice. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 296, R1681–1686.
- Paulino, G., **Darcel, N.**, Tome, D., and Raybould, H. (2008). Adaptation of lipid-induced satiation is not dependent on caloric density in rats. *Physiol. Behav.* 93, 930–936.
- Rasoamanana, R., Chaumontet, C., Nadkarni, N., Tomé, D., Fromentin, G., and **Darcel, N.** (2012). Dietary fibers solubilized in water or an oil emulsion induce satiation through CCK-mediated vagal signaling in mice. *J. Nutr.* 142, 2033–2039.
- Rasoamanana, R., Even, P.C., **Darcel, N.**, Tomé, D., and Fromentin, G. (2013). Dietary fibers reduce food intake by satiation without conditioned taste aversion in mice. *Physiol. Behav.* 110–111, 13–19.
- Schwarz, J., Burguet, J., Rampin, O., Fromentin, G., Andrey, P., Tomé, D., Maurin, Y., and **Darcel, N.** (2010). Three-dimensional macronutrient-associated Fos expression patterns in the mouse brainstem. *PLoS ONE* 5, e8974.
- Soto, M., Chaumontet, C., Even, P.C., Nadkarni, N., Piedcoq, J., **Darcel, N.**, Tomé, D., and Fromentin, G. (2015). Intermittent access to liquid sucrose differentially modulates energy intake and related central pathways in control or high-fat fed mice. *Physiol. Behav.* 140, 44–53.
- Zeeni, N., Chaumontet, C., Moyse, E., Fromentin, G., Tardivel, C., Tome, D., Jean, A., and **Darcel, N.** (2009). A positive change in energy balance modulates TrkB expression in the hypothalamus and nodose ganglia of rats. *Brain Res.* 1289, 49–55.
- Zeeni, N., Nadkarni, N., Bell, J.D., Even, P.C., Fromentin, G., Tome, D., and **Darcel, N.** (2010). Peripherally injected cholecystokinin-induced neuronal activation is modified by dietary composition in mice. *Neuroimage* 50, 1560–1565.
- Zeeni, N., Daher, C., Fromentin, G., Tome, D., **Darcel, N.**, and Chaumontet, C. (2013). A cafeteria diet modifies the response to chronic variable stress in rats. *Stress* 16, 211–219.
- Zeeni, N., Bassil, M., Fromentin, G., Chaumontet, C., **Darcel, N.**, Tome, D., and Daher, C.F. (2015). Environmental enrichment and cafeteria diet attenuate the response to chronic variable

stress in rats. *Physiol. Behav.* 139, 41–49.

5.2 Articles de revues scientifiques et chapitres d'ouvrages

- **Darcel, N.**, and Tomé, D. (2016). Editorial : How can food pleasure drive healthy eating habits ? *Appetite* 104, 1–2.
- Davidenko, O., **Darcel, N.**, Fromentin, G., and Tomé, D. (2013). Control of protein and energy intake - brain mechanisms. *Eur J Clin Nutr* 67, 455–461.
- Fromentin, G., **Darcel, N.**, Chaumontet, C., Marsset-Baglieri, A., Nadkarni, N., and Tomé, D. (2012). Peripheral and central mechanisms involved in the control of food intake by dietary amino acids and proteins. *Nutr Res Rev* 25, 29–39.
- Journel, M., Chaumontet, C., **Darcel, N.**, Fromentin, G., and Tomé, D. (2012). Brain responses to high-protein diets. *Adv Nutr* 3, 322–329. **Darcel N.** 2017. Neurobiologie du comportement alimentaire, *in* Peretti, N., and Bargiacchi, A. (2017). *Troubles des conduites alimentaires de l'enfant et de l'adolescent* (Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson).
- Potier, M., **Darcel, N.**, and Tomé, D. (2009). Protein, amino acids and the control of food intake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 12, 54–58.
- Rasoamanana, R., **Darcel, N.**, Fromentin, G., and Tomé, D. (2012). Nutrient sensing and signalling by the gut. *Proc Nutr Soc* 71, 446–455.
- Raybould, H.E., Glatzle, J., Freeman, S.L., Whited, K., **Darcel, N.**, Liou, A., and Bohan, D. (2006). Detection of macronutrients in the intestinal wall. *Auton Neurosci* 125, 28–33.
- Tomé, D., Schwarz, J., **Darcel, N.**, and Fromentin, G. (2009). Protein, amino acids, vagus nerve signaling, and the brain. *Am. J. Clin. Nutr.* 90, 838S–843S.

5.3 Communications dans des congrès scientifiques

- Chaumontet, C., Darcel, N., Tomé, D., and Fromentin, G. (2011). Postprandial activation of accumbens nucleus, brain area involved in hedonism, is decreased by high protein diet. *Experimental Biology*
- Chaumontet, C., Tomé, D., Fromentin, G., and Darcel, N. (2010). P012-Effets de mélanges de fibres, de lipide et de protéine sur la satiété chez la souris. *Journées Francophones de Nutrition*
- Chaumontet, C., Darcel, N., Tomé, D., and Fromentin, G. (2013). O46 L'ingestion d'un régime carencé en protéine induit une hyper-réactivité à un repas hyperprotéique au niveau d'une région du cerveau impliquée dans le contrôle de l'hédonisme : le noyau accumbens. *Journées Francophones de Nutrition*
- Darcel, N., Fromentin, G., Rampin, O., and Tome, D. (2003). Immunohistochemical identification of central nervous system areas involved in high-protein diets induced satiety. *Experimental Biology*
- Darcel, N., Lion, A., Tome, D., and Raybould, H.E. (2004). Proton-coupled oligopeptide transporter PEPT1 is required for duodenal vagal afferent activation by protein digest. In *FASEB JOURNAL*, (Experimental Biology 2004), pp. A693–A693. *Experimental Biology*
- Darcel, N., Paulino, G., Milhas, F., Gietzen, D.W., Tome, D., and Raybould, H.E. (2005). Increased satiation induced by isocaloric, isonitrogenous, high fat diet in rats. In *FASEB JOURNAL*, (Experimental Biology 2005), pp. A1133–A1133.
- Davidenko, O., Delarue, J., Blumenthal, D., Marsset-Baglieri, A., Fromentin, G., Darcel, N., Tomé, D., and Nadkarni, N. (2013). P125 Une expérience unique pour provoquer deux effets d'anticipation sensorielle distincts : l'assimilation et le contraste. In *Nutrition Clinique et Métabolisme*, p. S117. *Journées Francophones de Nutrition*
- Davidenko, O., Bonny, J.-M., Benmoussa, A., Claise, B., Jean, B., Nadkarni, N., Fromentin, G., Tomé, D., and Darcel, N. (2014). P034 : Étude par imagerie fonctionnelle des réponses cérébrales aux stimulations alimentaires d'intensité variable. In *Nutrition Clinique et Métabolisme*, pp. S85–S86. *Journées Francophones de Nutrition*
- Faipoux, R., Fromentin, G., Darcel, N., and Tome, D. (2005). Meal-induced activation of the nucleus of the solitary tract is enhanced by high protein content. In *FASEB JOURNAL*, pp. A1495–A1495. *Experimental Biology*
- Faipoux, R., Rampin, O., Darcel, N., Gougis, S., Gietzen, D.W., Tomé, D., and Fromentin, G. (2006). Ibotenic acid lesion of the anterior piriform cortex does not increase high-protein diet intake in rats. In *The FASEB Journal*, pp. A178–A178. *Experimental Biology*

- Faipoux, R., Tomé, D., Gougis, S., Darcel, N., and Fromentin, G. (2007). Acute and chronic high protein meals activate neuronal pathways in brainstem and hypothalamic areas involved in satiety in rats. In *The FASEB Journal*, pp. A176–A176. Experimental Biology
- Gamburzew, A., Raffin, S., Darcel, N., Tomé, D., Dubois, C., Maillot, M., Colard, M., and Darmon, N. (2015). Manger Top : une intervention de marketing social avec marquage nutritionnel dans deux supermarchés à Marseille. *Journées Francophones de Nutrition*
- Gamburzew, A., Raffin, S., Darcel, N., Tomé, D., Maillot, M., Dubois, C., Colard, M., and Darmon, N. (2015b). In-store intervention to promote healthy and inexpensive foods for French low-income populations. In *Annals of Nutrition and Metabolism*, pp. 528–529. FENS 2015
- Gurfein, B., Stamm, A., Bacchetti, P., Dallman, M., Nadkarni, N., Milush, J., Touma, C., Palme, R., Di Borgo, C.P., and Fromentin, G. (2012). P01. 43. The calm mouse : an animal model of stress reduction. In *BMC Complementary and Alternative Medicine*, p. P43. Experimental Biology
- Journel, M., Mauduit, C.-D., Even, P., Chaumontet, C., Darcel, N., Tomé, D., and Fromentin, G. (2013). O02 L'accès à de l'eau sucrée a des conséquences délétères mais réversibles, plus marquées chez la souris prédisposée à l'obésité que chez la souris résistante. In *Nutrition Clinique et Métabolisme*, pp. S23–S24. *Journées Francophones de Nutrition*
- Liou, A., Darcel, N., Tome, D., and Raybould, H.E. (2004). Vagally-mediated inhibition of gastric motility in response to protein digest is dependent on the oligopeptide transporter PEPT1. In *FASEB JOURNAL*, pp. A349–A349. Experimental Biology
- Nefti, W., Darcel, N., Fromentin, G., and Tomé, D. (2007). Long term exposure to high protein diet or high fat diet have opposite effects on vagal afferent sensitivity to luminal macronutrients and ip cholecystokinin. In *The FASEB Journal*, pp. A176–A176. Experimental Biology
- Paulino, G., Darcel, N., Daniel, T., and Raybould, H. (2006). Diminished Satiation After Long-Term Exposure to an Isocaloric, High Fat Diet in Rats. In *The FASEB Journal*, pp. A830–A830. Experimental Biology
- Rasoamanana, R., Chaumontet, C., Daniel, T., Fromentin, G., and Darcel, N. (2012). Preload of dietary fiber added to oil emulsion efficiently reduces energy intake by systemic PYY and vagal CCK signaling in mice. In *The FASEB Journal*, p. 40.2-40.2. Experimental Biology
- Schwarz, J., Darcel, N., Rampin, O., Andrey, P., Burguet, J., Fromentin, G., Tomé, D., and Maurin, Y. (2009). Nutrient-dependent Neuronal Activation Patterns In The Nucleus Of The Solitary Tract : A Study Using 3d Modeling And Neuronal Density Maps. In *Annals of Nutrition and Metabolism*, p. 712. Experimental Biology
- Soto, M., Darcel, N., Marsset-Baglieri, A., Piedcoq, J., Airinei, G., Tomé, D., Fromentin, G., and Nadkarni, N. (2014a). O18 : La texture de la nourriture affecte la satiété et les mécanismes

- centraux de la prise alimentaire chez l'homme : étude par IRM fonctionnelle. In *Nutrition Clinique et Métabolisme*, pp. S38–S39. Experimental Biology
- Soto, M., Guillaumin, M., Burguet, J., Benoit, S., Chaumontet, C., Tomé, D., Andrey, P., Fromentin, G., and Darcel, N. (2014b). P186 : Différences d'organisation spatiale des neurones pro-opiomélanocortine (POMC) dans le noyau arqué de l'hypothalamus de souris sensibles ou résistantes à l'obésité. In *Nutrition Clinique et Métabolisme*, p. S165. Journées Francophones de Nutrition
 - Soto, M., Darcel, N., Piedcoq, J., Tomé, D., Fromentin, G., and Nadkarni, N. (2015). The Form of Energy-containing Food Alters Satiety and fMRI Brain Responses in Humans. In *The FASEB Journal*, p. 983.1. Experimental Biology
 - Soto, M., Darcel, N., Marsset-Baglieri, A., Piedcoq, J., Airinei, G., Tomé, D., Fromentin, G., and Nadkarni, N. (2016). The form of energy-containing food alters satiety and fMRI brain responses in humans. In *Appetite*, p. 226. Experimental Biology
 - Tome, D., Darcel, N., and Fromentin, G. (2009). Dietary Protein Digestion, Amino Acid Metabolism And Subsequent Brain Functional Changes. In *Annals of Nutrition and Metabolism*, p. 45.
 - Tomé, D., Soto, M., Chaumontet, C., Guillaumin, M., Benoit, S., Fromentin, G., and Darcel, N. (2016). Spatial reorganization of Proopiomelanocortin (POMC)-expressing Neurons in the Arcuate Nucleus of POMC-EGFP Mice Resistant or Prone to Obesity. In *The FASEB Journal*, p. 405.8-405.8. Experimental Biology
 - Zeeni, N., Daher, C., Darcel, N., Fromentin, G., and Tome, D. (2011). A cafeteria diet modifies the response to chronic variable stress in rats. In *The FASEB Journal*, p. 94.1-94.1. Experimental Biology
 - Zeeni, N., Gharibeh, N., Darcel, N., Fromentin, G., Tome, D., and Chaumontet, C. (2015). Sucrose Solution Intake and its Schedule of Access Affect the Response to Chronic Variable Stress in Mice. In *The FASEB Journal*, p. LB245. Experimental Biology

5.4 Articles de vulgarisation

- Marine Le Breton, « Oktoberfest 2014 : mais pourquoi aime-t-on autant la bière (alors qu’au début on la déteste) ? », Le Huffington Post, 2014.
- Marine Le Breton, « Semaine du goût : Pourquoi nous n’avons pas tous les mêmes goûts », Le Huffington Post, 2015.
- Marine Le Breton, « Il existe de vraies raisons à notre amour inconditionnel des pâtes », Le Huffington Post, 2016.
- Pierre-Alexandre Sallier, « Je cherche de nouvelles protéines », Le Temps 2015.
- Rozenn Le Carboulec, « On peut s’entraîner à aimer la nourriture saine ? Pas facile : certains goûts sont innés », leplus.nouvelobs.com, 2015.
- D. Tomé et N. Darcel, « Des hormones pleines d’appétit », La Recherche, p. 46-50, 2008.

5.5 Vidéos de vulgarisation scientifique produites

- Chaire ANCA. 2012. protein in our diet. <https://vimeo.com/54928961>.
- Chaire ANCA. 2012. Sugar in our diet. <https://vimeo.com/54928962>.
- Chaire ANCA. 2013. Actions de sensibilisation pour les enfants : Journée ABC (reportage). <https://vimeo.com/80074365>.
- Chaire ANCA. 2013. Appetite control - simple example 2. <https://vimeo.com/62864503>.
- Chaire ANCA. 2013. Appetite control - simple example 2. <https://vimeo.com/62864503>.
- Chaire ANCA. 2013. Besoin nutritionnel et ANC. <https://vimeo.com/77406900>.
- Chaire ANCA. 2013. Carbs - lipids & satiety. <https://vimeo.com/62711100>.
- Chaire ANCA. 2013. Cognition and satiety V2. <https://vimeo.com/62711253>.
- Chaire ANCA. 2013. Concentration. <https://vimeo.com/77404020>.
- Chaire ANCA. 2013. Dietary Reference Values. <https://vimeo.com/77406901>.
- Chaire ANCA. 2013. Endurance. <https://vimeo.com/77404022>.
- Chaire ANCA. 2013. Nutrition Academy. <https://vimeo.com/80618893>.
- Chaire ANCA. 2013. Recovery. <https://vimeo.com/77406353>.
- Chaire ANCA. 2013. Relationship between Vitamine D and muscle health. <https://vimeo.com/77481371>.
- Chaire ANCA. 2013. Satiety and our senses. <https://vimeo.com/62711252>.
- Chaire ANCA. 2013. Strength. <https://vimeo.com/77402876>.
- Chaire ANCA. 2013. Texture and satiety 2. <https://vimeo.com/62864504>.
- Chaire ANCA. 2014. Epidemiology. <https://vimeo.com/90949867>.
- Chaire ANCA. 2014. From Food to Diet. <https://vimeo.com/90949868>.
- Chaire ANCA. 2014. From nutrients to food. <https://vimeo.com/90949869>.
- Chaire ANCA. 2014. Institut MICALIS / INRA - Le microbiote intestinal. <https://vimeo.com/108810291>.
- Chaire ANCA. 2014. Local Specific Needs - Chapter 4 : Age, local context and cultural impact on eating. <https://vimeo.com/90949870>.
- Chaire ANCA. 2014. Macronutrients - Carbohydrates. <https://vimeo.com/115178520>.
- Chaire ANCA. 2014. Macronutrients - Lipids. <https://vimeo.com/115191804>.
- Chaire ANCA. 2014. Macronutrients - Proteins. <https://vimeo.com/114974943>.
- Chaire ANCA. 2014. Macronutrients & Health. <https://vimeo.com/90950368>.
- Chaire ANCA. 2014. Micronutrients and Health. <https://vimeo.com/90956719>.
- Chaire ANCA. 2014. Pourquoi on mange. <https://vimeo.com/114225875>.
- Chaire ANCA. 2014. Public Health & Nutrition. <https://vimeo.com/91277071>.
- Chaire ANCA. 2014. Specific needs through ages. <https://vimeo.com/91622391>.
- Chaire ANCA. 2014. UFR Sciences de la santé (UVSQ) - Les troubles du comportement alimentaire. <https://vimeo.com/108809752>.
- Chaire ANCA. 2014. Unité GMPA (Génie et Microbiologie des Procédés Alimentaires). <https://vimeo.com/108809753>.
- Chaire ANCA. 2014. Unité INRA ALISS (Alimentation et Sciences Sociales). <https://vimeo.com/108879255>.
- Chaire ANCA. 2014. Water and Health. <https://vimeo.com/90955665>.
- Chaire ANCA. 2014. What are the nutritional needs ? <https://vimeo.com/90951040>.
- Chaire ANCA. 2015. About healthy diets. <https://vimeo.com/116344750>.
- Chaire ANCA. 2015. Case study : INCA 1. <https://vimeo.com/120344952>.

- Chaire ANCA. 2015. Chaire ANCA - Bande démo. <https://vimeo.com/143113697>.
- Chaire ANCA. 2015. De la traite à la production de yaourts. <https://vimeo.com/142131778>.
- Chaire ANCA. 2015. Diet quality and optimization. <https://vimeo.com/117473882>.
- Chaire ANCA. 2015. Diet quality and optimization. <https://vimeo.com/117473882>.
- Chaire ANCA. 2015. Digestion & microbiota. <https://vimeo.com/116775448>.
- Chaire ANCA. 2015. Epidemiology (1) : epidemiological studies. <https://vimeo.com/117579621>.
- Chaire ANCA. 2015. Epidemiology(2) : methods to record dietary intakes. <https://vimeo.com/118822468>.
- Chaire ANCA. 2015. From food to nutrients. <https://vimeo.com/117823007>.
- Chaire ANCA. 2015. La recette des nuggets de poulet “fait maison.” <https://vimeo.com/117789823>.
- Chaire ANCA. 2015. Les épinards : comment sont-ils produits ? <https://vimeo.com/117789156>.
- Chaire ANCA. 2015. Local specific needs. <https://vimeo.com/117380166>.
- Chaire ANCA. 2015. Micronutrients. <https://vimeo.com/118683473>.
- Chaire ANCA. 2015. Mince alors ! Vidéo de prévention de l’anorexie et de la boulimie. <https://vimeo.com/148850915>.
- Chaire ANCA. 2015. Physiology and metabolism. <https://vimeo.com/119763946>.
- Chaire ANCA. 2015. Présentation du marché de Rungis. <https://vimeo.com/142130149>.
- Chaire ANCA. 2015. Présentation du marché de Rungis. <https://vimeo.com/142130149>.
- Chaire ANCA. 2015. Principle of infants and young children nutrition. <https://vimeo.com/118345140>.
- Chaire ANCA. 2015. Production de riz en Camargue. <https://vimeo.com/117788600>.
- Chaire ANCA. 2015. Projet “Mieux Consommer.” <https://vimeo.com/131405861>.
- Chaire ANCA. 2015. Public health and nutrition. <https://vimeo.com/118590424>.
- Chaire ANCA. 2015. Qualité des protéines animales et végétales. <https://vimeo.com/145268941>.
- Chaire ANCA. 2015. Unité GENIAL (Ingénierie, Procédés, Aliments) - AgroParisTech/INRA. <https://vimeo.com/146612787>.
- Chaire ANCA. 2015. Unité PNCA (Physiologie de la nutrition et du comportement alimentaire) - AgroParisTech/INRA. <https://vimeo.com/148207041>.
- Chaire ANCA. 2016. Enquête de sens. <https://vimeo.com/192926612>.
- Chaire ANCA. 2016. Le plateau FRECE : un outil de formation, de recherche et de transfert vers l’industrie. <https://vimeo.com/154699417>.
- Chaire ANCA. 2016. Les acteurs de la chaîne alimentaire. <https://vimeo.com/154151876>.
- Chaire ANCA. 2016. les déterminants de nos comportements alimentaires. <https://vimeo.com/156263979>.
- Chaire ANCA. 2016. Les protéines végétales - Un levier pour une alimentation plus durable ? <https://vimeo.com/169535911>.
- Chaire ANCA. 2016. Pourquoi on mange ? <https://vimeo.com/154181442>.
- Chaire ANCA. 2016. Recette bouddha bowl - Revisitez les légumes secs ! <https://vimeo.com/171121827>.
- Chaire ANCA. 2016. Recette hamburger végétal - Revisitez les légumes secs ! <https://vimeo.com/171122305>.
- Chaire ANCA. 2016. Salade pois chiche - Revisitez les légumes secs ! <https://vimeo.com/171122481>.
- Chaire ANCA. 2017. Beef or Pasta ? <https://vimeo.com/217481918>.
- Chaire ANCA. 2017. La viande : qualités nutritionnelles et recommandation. <https://vimeo.com/210229594>.
- Chaire ANCA. 2017. Le gras est-il mauvais pour la santé ? <https://vimeo.com/203844934>.
- Chaire ANCA. 2017. Les lipides : quelles sont les recommandations nutritionnelles ? <https://vimeo.com/203856594>.
- Chaire ANCA. 2017. Qu’est ce qu’un acide gras ? <https://vimeo.com/203298479>.
- Chaire ANCA. 2017. Qu’est ce qu’un oméga 3 ? <https://vimeo.com/207292843>.
- Chaire ANCA. 2017. Qu’est ce que le gras ? <https://vimeo.com/203840932>.
- Chaire ANCA. 2017. Qu’est ce que les acides gras trans ? <https://vimeo.com/203796192>.

- Chaire ANCA. 2017. Savez-vous bien sentir les arômes ? <https://vimeo.com/234464616>.
- Chaire ANCA. 2017. Savez-vous bien sentir les odeurs ? <https://vimeo.com/234464455>.
- Chaire ANCA. 2017. Savez-vous bien sentir les textures ? <https://vimeo.com/234464663>.
- Chaire ANCA, and Claude Wisner-Bourgeois. 2015. Determinants of food behaviour. <https://vimeo.com/120494272>.
- Chaire ANCA, and Daniel Tomé. 2014. Muscle & Bone VOSTFR. <https://vimeo.com/91402464>.
- Chaire ANCA, and Olivier Allais. 2013. Politiques Fiscales et Nutrition. <https://vimeo.com/75950076>.
- Anne-Marie Davila. 2012. Probiotics Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/50823006>.
- Annie Quignard-Boulangé. 2013. Food lipids Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/62705764>.
- Azzout, Dalila. 2012. Carbohydrates Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/43115068>.
- Azzout, Dalila. 2012. Les glucides Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/37949285>.
- Béal, Catherine. 2012. La fabrication du yaourt Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/43962108>.
- Beaumont, Martin. 2016. Notre alimentation influence-t-elle notre microbiote intestinal ? Focus sur les apports en protéines Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/166922032>.
- Bosc, Véronique. 2014. Caséine & lactosérum : quels intérêts technologiques ? Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/97426756>.
- Bricas, Nicolas. 2015. Les changements alimentaires au niveau mondial Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/142109105>.
- Catherine Béal. 2012. Fermentation of yogurt Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/50816851>.
- Chaire ANCA, and Louis-Georges Soler. 2015. L'odyssée de l'étiquetage. <https://vimeo.com/141681143>.
- Chaire ANCA, and Louis-Georges Soler. 2015. L'ODYSSEE DE L'ETIQUETAGE - Episode 1/3 : Destination logo. <https://vimeo.com/133121396>.
- Chaire ANCA, and Louis-Georges Soler. 2015. "L'odyssée de l'étiquetage" EPISODE 2/3 : La constellation logo. <https://vimeo.com/132418416>.
- Chaire ANCA, and Louis-Georges Soler. 2016. Le Big brother de la nutrition ? <https://vimeo.com/154182269>.
- Chaire ANCA, and Faustine Régnier. 2015. Tous égaux dans notre assiette ? <https://vimeo.com/148243073>.
- Chaire ANCA, and Lenny Vartanian. 2015. Is there an optimal approach to regulate food intake ? <https://vimeo.com/142137288>.
- Claire Gaudichon. 2012. Le calcium Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/43818974>.
- Corbeau, Jean-Pierre. 2012. Feeding in the elderly Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/43117083>.
- Corbeau, Jean-Pierre. 2012. Sociologie : le comportement alimentaire des seniors Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/43818542>.
- Dalila Azzout-Marniche. 2013. Fast glucids Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/62705763>.
- Darcel, Nicolas. 2015. Le contrôle de l'appétit Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/142376415>.
- Darmon, Nicole. 2012. La qualité nutritionnelle des aliments Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/38015197>.
- Davidenko, Olga. 2016. Attentes et plaisir alimentaire Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/150896422>.
- Davila, Anne-Marie. 2012. Les probiotiques Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/38012579>.
- Déjeux, Dominique. 2015. La socio-anthropologie, un vecteur d'innovation pour l'entreprise ? Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/132512726>.
- Even, Patrick. 2014. Les protéines améliorent-elles les performances physiques ? Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/95761898>.
- Faustine Régnier. 2016. Inégalité de consommations et leurs conséquences Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/177045912>.
- Ferry, Monique. 2012. Vitamin D Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/43810718>.
- Ferry, Monique. 2012. Vitamine D Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/43817871>.

- Ferry, Monique. 2014. Quel intérêt des protéines lorsque l'on avance en âge ? Interview by chaire ANCA. <https://vimeo.com/95761208>.
- Fischler, Claude. 2012. Le rapport à l'alimentation Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/38011500>.
- Fischler, Claude. 2012. Relationships with eating Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/43115072>.
- Fromentin, Gilles. 2015. Protéines et satiété Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/144513088>.
- Gaudichon, Claire. 2012. Calcium Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/43115071>.
- Gaudichon, Claire. 2014. Les protéines font-elles réellement maigrir ? Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/95763075>.
- Gaudichon, Claire. 2014. Les protéines sont-elles toxiques ? Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/95763072>.
- Gilles Fromentin. 2013. Proteins and satiety Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/62705760>.
- Hebel, Pascale. 2012. Le modèle alimentaire français Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/36684104>.
- Loon, Luc Van. 2013. How to keep your muscle healthy during ageing Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/77481301>.
- Loon, Luc Van. 2013. Muscle & bone Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/77402145>.
- Loon, Luc Van. 2013. Muscle health in aging Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/77402978>.
- Luc Van Loon. 2013. Bone & muscle health in women 40-60 Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/77391770>.
- Nicolas Darcel. 2013. Appetite control Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/62705759>.
- Nicole Darmon. 2012. Nutritional quality and costs Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/44856055>.
- Pascale Hebel. 2012. French eating model Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/52856426>.
- Patrick Sauvant. 2012. Vitamin A Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/44856016>.
- Patrick Sauvant. 2012. Vitamine A Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/45646027>.
- Quignard-Boulangé, Annie. 2012. Food lipids Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/43115069>.
- Quignard-Boulangé, Annie. 2012. Les lipides Alimentaires Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/36685792>.
- Rigal, Natalie. 2012. Eating Behaviour in children Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/43117085>.
- Rigal, Natalie. 2012. Le comportement alimentaire chez l'enfant Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/43817872>.
- Rouy, Émilien. 2014. Les protéines sont-elles toxiques pour l'os ? Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/95764244>.
- Sauvant, Patrick. 2012. Vitamine A Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/43809916>.
- Tomé, Daniel. 2012. Food protein and human health Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/43115067>.
- Tomé, Daniel. 2012. Protéines alimentaires et santé de l'homme Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/36553679>.
- Tomé, Daniel. 2015. L'essentiel sur les protéines Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/144515570>.
- Tomé, Daniel. 2015. Les protéines Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/144105612>.
- Virginie Alexandre. 2012. L'intolérance au Lactose Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/37814837>.
- Virginie Alexandre. 2012. Lactose intolerance Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/50618638>.
- Wall, Jean-Michel. 2014. Allergénicité des protéines de lait : mythe ou réalité ? Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/95762220>.
- Warland, Stéphane. 2013. Key nutrients for maintaining health during ageing Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/77402977>.
- Warland, Stéphane. 2013. Maintenance of bone mineralization during ageing Interview by Chaire ANCA. <https://vimeo.com/77481006>.

Bibliographie

- Andrey, P. and Maurin, Y. (2005). Free-D : an integrated environment for three-dimensional reconstruction from serial sections. *Journal of Neuroscience Methods*, 145(1-2) :233–244.
- Banks, W. A. (2012). Brain Meets Body : The Blood-Brain Barrier as an Endocrine Interface. *Endocrinology*, 153(9) :4111–4119.
- Bellisle, F., McDevitt, R., and Prentice, A. M. (2007). Meal frequency and energy balance. *British Journal of Nutrition*, 77(S1) :57–70.
- Bensaid, A., Tome, D., L'Heureux-Bourdon, D., Even, P., Gietzen, D., Morens, C., Gaudichon, C., Larue-Achagiotis, C., and Fromentin, G. (2003). A high-protein diet enhances satiety without conditioned taste aversion in the rat. *Physiol Behav*, 78(2) :311–320.
- Berkman, E. T., Falk, E. B., and Lieberman, M. D. (2012). Interactive Effects of Three Core Goal Pursuit Processes on Brain Control Systems : Goal Maintenance, Performance Monitoring, and Response Inhibition. *PLoS ONE*, 7(6) :e40334.
- Berridge, K. C. (2009). 'Liking' and 'wanting' food rewards : brain substrates and roles in eating disorders. *Physiol. Behav.*, 97(5) :537–550.
- Berthoud, H.-R. (2002). Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(4) :393–428.
- Berthoud, H.-R. (2008). The vagus nerve, food intake and obesity. *Regul. Pept.*, 149(1-3) :15–25.
- Berthoud, H.-R. (2012). The neurobiology of food intake in an obesogenic environment. *Proc Nutr Soc*, 71(4) :478–487.
- Berthoud, H.-R., Münzberg, H., and Morrison, C. D. (2017). Blaming the Brain for Obesity : Integration of Hedonic and Homeostatic Mechanisms. *Gastroenterology*, 152(7) :1728–1738.

- Booth, S. L., Sallis, J. F., Ritenbaugh, C., Hill, J. O., Birch, L. L., Frank, L. D., Glanz, K., Himmelgreen, D. A., Mudd, M., Popkin, B. M., Rickard, K. A., Jeor, S. S., and Hays, N. P. (2001). Environmental and Societal Factors Affect Food Choice and Physical Activity : Rationale, Influences, and Leverage Points. *Nutrition Reviews*, 59(3) :S21–S36.
- Brunstrom, J. M. and Rogers, P. J. (2009). How Many Calories Are on Our Plate ? Expected Fullness, Not Liking, Determines Meal-size Selection. *Obesity*, 17(10) :1884–1890.
- Calvez, J., Fromentin, G., Nadkarni, N., Darcel, N., Even, P., Tomé, D., Ballet, N., and Chaumontet, C. (2011). Inhibition of food intake induced by acute stress in rats is due to satiation effects. *Physiology & behavior*, 104(5) :675–683.
- Calvez, J., Fromentin, G., Nadkarni, N., Darcel, N., Tomé, D., Ballet, N., and Chaumontet, C. (2010). Effect of chronic variable stress on central regulation of food intake and neurogenesis. *Appetite*, 54(3) :637.
- Chaumontet, C., Darcel, N., Tome, D., and Fromentin, G. (2011). High protein feeding leads to a decreased postprandial neuronal activation and alterations in neurotransmitters receptor mRNAs within the nucleus accumbens. *Appetite*, 57 :S9.
- Chaumontet, C., Darcel, N., Tomé, D., and Fromentin, G. (2013). O46 L'ingestion d'un régime carencé en protéine induit une hyper-réactivité à un repas hyperprotéique au niveau d'une région du cerveau impliquée dans le contrôle de l'hédonisme : le noyau accumbens. In *Nutrition clinique et métabolisme*, pages S46–S47.
- Dallman, M. F. (2010). Stress-induced obesity and the emotional nervous system. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 21(3) :159–165.
- Darcel, N., Fromentin, G., Raybould, H. E., Gougis, S., Gietzen, D. W., and Tomé, D. (2005a). Fos-positive neurons are increased in the nucleus of the solitary tract and decreased in the ventromedial hypothalamus and amygdala by a high-protein diet in rats. *The Journal of nutrition*, 135(6) :1486–1490.
- Darcel, N. and Tome, D. (2016). Editorial : Special Issue How can food pleasure drive healthy eating habits ? *Appetite*.
- Darcel, N. P., Liou, A. P., Tome, D., and Raybould, H. E. (2005b). Activation of vagal afferents in the rat duodenum by protein digests requires PepT1. *The Journal of nutrition*, 135(6) :1491–1495.
- Davidenko, O., Darcel, N., Fromentin, G., and Tomé, D. (2013). Control of protein and energy intake - brain mechanisms. *Eur J Clin Nutr*, 67(5) :455–461.
- Davidenko, O., Delarue, J., Blumenthal, D., Marsset-Baglieri, A., Fromentin, G., Darcel, N., Tomé, D., and Nadkarni, N. (2014). Two effects of sensory anticipation, assimilation and contrast, are on the same scale of anticipated-experienced pleasure divergence. *Appetite*, 1(83) :360.

- Davidenko, O., Delarue, J., Marsset-Baglieri, A., Fromentin, G., Tomé, D., Nadkarni, N., and Darcel, N. (2015). Assimilation and Contrast are on the same scale of food anticipated-experienced pleasure divergence. *Appetite*, 90 :160–167.
- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annu Rev Psychol*, 64 :135–168.
- Faipoux, R., Tomé, D., Gougis, S., Darcel, N., and Fromentin, G. (2008). Proteins activate satiety-related neuronal pathways in the brainstem and hypothalamus of rats. *The Journal of nutrition*, 138(6) :1172–1178.
- Freeman, S. L., Bohan, D., Darcel, N., and Raybould, H. E. (2006). Luminal glucose sensing in the rat intestine has characteristics of a sodium-glucose cotransporter. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 291(3) :G439–G445.
- Fromentin, G., Darcel, N., Chaumontet, C., Marsset-Baglieri, A., Nadkarni, N., and Tomé, D. (2012). Peripheral and central mechanisms involved in the control of food intake by dietary amino acids and proteins. *Nutrition research reviews*, 25 :29–39.
- Gaillard, D., Laugerette, F., Darcel, N., El-Yassimi, A., Passilly-Degrace, P., Hichami, A., Khan, N. A., Montmayeur, J.-P., and Besnard, P. (2008). The gustatory pathway is involved in CD36-mediated orosensory perception of long-chain fatty acids in the mouse. *The FASEB Journal*, 22(5) :1458–1468.
- Gamburzew, A., Darcel, N., Gazan, R., Dubois, C., Maillot, M., Tomé, D., Raffin, S., and Darmon, N. (2016). In-store marketing of inexpensive foods with good nutritional quality in disadvantaged neighborhoods : increased awareness, understanding, and purchasing. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 13(1) :104.
- Gamburzew, A., Darcel, N., Gazan, R., Dubois, C., Maillot, M., Tomé, D., Raffin, S., and N., D. (2017). Manger top, une démarche de marketing social bénéfique en milieu défavorisé. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 827(1) :1–57.
- Gamburzew, A., Raffin, S., Darcel, N., Tomé, D., Dubois, C., Maillot, M., Colard, M., and Darmon, N. (2015a). Manger Top : une intervention de marketing social avec marquage nutritionnel dans deux supermarchés à Marseille. In *Cahiers de Diététique et Nutrition*.
- Gamburzew, A., Raffin, S., Darcel, N., Tomé, D., Maillot, M., Dubois, C., Colard, M., and Darmon, N. (2015b). In-store intervention to promote healthy and inexpensive foods for French low-income populations. In *Annals of Nutrition and Metabolism*, volume 67, pages 528–529.
- Glatzle, J., Darcel, N., Rechs, A. J., Kalogeris, T. J., Tso, P., and Raybould, H. E. (2004). Apolipoprotein A-IV stimulates duodenal vagal afferent activity to inhibit gastric motility via a CCK1 pathway. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 287(2) :R354–R359.

- Godefroy, V., Trinchera, L., Darcel, N., and Rigal, N. (2017). Behavioural measures of child's eating temperament and their link with BMI. *Appetite*, 110 :6–14.
- Griffioen-Roose, S., Mars, M., Siebelink, E., Finlayson, G., Tomé, D., and de Graaf, C. (2012). Protein status elicits compensatory changes in food intake and food preferences. *Am. J. Clin. Nutr.*, 95(1) :32–38.
- Griffioen-Roose, S., Smeets, P. A., van den Heuvel, E., Boesveldt, S., Finlayson, G., and de Graaf, C. (2014). Human protein status modulates brain reward responses to food cues. *American Journal of Clinical Nutrition*, 100(1) :113–122.
- Grill, H. J. and Hayes, M. R. (2009). The nucleus tractus solitarius : a portal for visceral afferent signal processing, energy status assessment and integration of their combined effects on food intake. *Int J Obes (Lond)*, 33 Suppl 1 :S11–15.
- Grill, H. J. and Norgren, R. (1978). Chronically decerebrate rats demonstrate satiation but not bait shyness. *Science*, 201 :267–269.
- Guevara-Guzman, R., Levy, F., Jean, A., and Nowak, R. (2005). Electrophysiological Responses of Nucleus Tractus Solitarius Neurons to CCK and Gastric Distension in Newborn Lambs. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 25(2) :393–406.
- Gurfein, B., Davidenko, O., Premenko-Lanier, M., Milush, J., Acree, M., Dallman, M., Touma, C., Palme, R., York, V., Fromentin, G., Lown-Hecht, R., Konsman, J. P., Acree, M., Premenko-Lanier, M., Darcel, N., Hecht, F. M., and Nixon, D. F. (2014a). Mouse Stress Reduction Alters Splenic Immune Cell Composition and Enhances Influenza Vaccine Responses. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 20(5) :A32–A32.
- Gurfein, B. T., Davidenko, O., Premenko-Lanier, M., Milush, J. M., Acree, M., Dallman, M. F., Touma, C., Palme, R., York, V. A., Fromentin, G., Lown-Hecht, R., Konsman, J. P., Acree, M., Premenko-Lanier, M., Darcel, N., Hecht, F. M., and Nixon, D. F. (2014b). Environmental enrichment alters splenic immune cell composition and enhances secondary influenza vaccine responses in mice. *Molecular Medicine*, 20(1) :179.
- Gurfein, B. T., Stamm, A. W., Bacchetti, P., Dallman, M. F., Nadkarni, N. A., Milush, J. M., Touma, C., Palme, R., Di Borgo, C. P., Fromentin, G., Lown-Hecht, R., Konsman, J. P., Acree, M., Premenko-Lanier, M., Darcel, N., Hecht, F. M., and Nixon, D. F. (2012). The calm mouse : an animal model of stress reduction. *Molecular Medicine*, 18(4) :606.
- Haber, G., Heaton, K., Murphy, D., and Burroughs, L. (1977). Depletion and disruption of dietary fibre : effect on satiety, plasma-glucose, and serum-insulin. *The Lancet*, 310(8040) :679–682.

- Hariri, N. and Thibault, L. (2010). High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutrition Research Reviews*, 23(2) :270–299.
- Hu, F., Xu, Y., and Liu, F. (2016). Hypothalamic roles of mTOR complex I : integration of nutrient and hormone signals to regulate energy homeostasis. *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism*, 310(11) :E994–E1002.
- Journel, M., Chaumontet, C., Darcel, N., Fromentin, G., and Tomé, D. (2012). Brain responses to high-protein diets. *Advances in Nutrition : An International Review Journal*, 3(3) :322–329.
- Kelley, A. E. (2004). Ventral striatal control of appetitive motivation : role in ingestive behavior and reward-related learning. *Neurosci Biobehav Rev*, 27(8) :765–776.
- Lang, I. M. (2009). Brain stem control of the phases of swallowing. *Dysphagia*, 24(3) :333–348.
- Le Magnen, J. (1984). Ingestive behaviour in the homeostatic control of internal environment. *Appetite*, 5(2) :159–167.
- Lin, J.-Y., Arthurs, J., and Reilly, S. (2014). Conditioned taste aversion, drugs of abuse and palatability. *Neurosci Biobehav Rev*, 0 :28–45.
- Lutz, T. A. (2012). Control of energy homeostasis by amylin. *Cell. Mol. Life Sci.*, 69(12) :1947–1965.
- Marsset-Baglieri, A., Fromentin, G., Tomé, D., Bensaid, A., Makkarios, L., and Even, P. C. (2004). Increasing the Protein Content in a Carbohydrate-Free Diet Enhances Fat Loss during 35% but Not 75% Energy Restriction in Rats. *J. Nutr.*, 134(10) :2646–2652.
- McClure, S. M., Li, J., Tomlin, D., Cypert, K. S., Montague, L. M., and Montague, P. (2004). Neural Correlates of Behavioral Preference for Culturally Familiar Drinks. *Neuron*, 44(2) :379–387.
- Méi, N. (1998). *La sensibilité viscérale*. Lavoisier-Technique et Documentation, Paris. OCLC : 954602569.
- Nefti, W., Chaumontet, C., Fromentin, G., Tomé, D., and Darcel, N. (2009). A high-fat diet attenuates the central response to within-meal satiation signals and modifies the receptor expression of vagal afferents in mice. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 296(6) :R1681–R1686.
- Nefti, W., Darcel, N., Chaumontet, C., Fromentin, G., and Tome, D. (2008). A high fat diet modifies food intake, vagal afferent sensitivity to cholecystokinin (CCK) and mRNA profile of gut mediator receptors in vagal neurons. *Appetite*, 51(2) :387.

- Nefti, W., Darcel, N., Fromentin, G., and Tome, D. (2007). Long-term exposure to high-protein diet or high-fat diet have opposite effects on vagal afferent sensitivity to luminal macronutrients, ip cholecystokinin and serotonin. *Appetite*, 49(1) :316.
- Nicklaus, S. (2016). The role of food experiences during early childhood in food pleasure learning. *Appetite*, 104 :3–9.
- Nitschke, J. B., Dixon, G. E., Sarinopoulos, I., Short, S. J., Cohen, J. D., Smith, E. E., Kosslyn, S. M., Rose, R. M., and Davidson, R. J. (2006). Altering expectancy dampens neural response to aversive taste in primary taste cortex. *Nat Neurosci*, 9(3) :435–442.
- Papp, M. and Bal, A. (1986). Motivational versus motor impairment after haloperidol injection or 6-OHDA lesions in the ventral tegmental area or substantia nigra in rats. *Physiol. Behav.*, 38(6) :773–779.
- Papp, M. and Bal, A. (1987). Separation of the motivational and motor consequences of 6-hydroxydopamine lesions of the mesolimbic or nigrostriatal system in rats. *Behav. Brain Res.*, 23(3) :221–229.
- Patrick Etiévant, France Bellisle, Jean Dallongeville, Fabrice Etilé, Elisabeth Guichard, Martine Padilla, and Monique Romon-Rousseaux (2010). *Les comportements alimentaires. Quels en sont les déterminants ? Quelles actions, pour quels effets ?* Philippe Chemineau, délégation à l'expertise scientifique, à la prospective et aux études édition.
- Paulino, G., Darcel, N., Tome, D., and Raybould, H. (2008). Adaptation of lipid-induced satiation is not dependent on caloric density in rats. *Physiology & behavior*, 93(4) :930–936.
- Plassmann, H., O'Doherty, J., Shiv, B., and Rangel, A. (2008). Marketing actions can modulate neural representations of experienced pleasantness. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(3) :1050–1054.
- Porte, D., Baskin, D. G., and Schwartz, M. W. (2005). Insulin Signaling in the Central Nervous System. *Diabetes*, 54(5) :1264–1276.
- Potier, M., Darcel, N., and Tomé, D. (2009). Protein, amino acids and the control of food intake. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 12(1) :54–58.
- Prado, L., Luis-Islas, J., Sandoval, O. I., Puron, L., Gil, M. M., Luna, A., Arias-García, M. A., Galarraga, E., Simon, S. A., and Gutierrez, R. (2016). Activation of Glutamatergic Fibers in the Anterior NAc Shell Modulates Reward Activity in the aNAcSh, the Lateral Hypothalamus, and Medial Prefrontal Cortex and Transiently Stops Feeding. *The Journal of Neuroscience*, 36(50) :12511–12529.
- Rangel, A. (2013). Regulation of dietary choice by the decision-making circuitry. *Nat Neurosci*, 16(12) :1717–1724.

- Rasoamanana, R., Chaumontet, C., Nadkarni, N., Tomé, D., Fromentin, G., and Darcel, N. (2012a). Dietary fibers solubilized in water or an oil emulsion induce satiation through CCK-mediated vagal signaling in mice. *The Journal of nutrition*, 142(11) :2033–2039.
- Rasoamanana, R., Darcel, N., Fromentin, G., and Tomé, D. (2012b). Nutrient sensing and signalling by the gut. *Proceedings of the Nutrition Society*, 71(04) :446–455.
- Rasoamanana, R., Even, P. C., Darcel, N., Tomé, D., and Fromentin, G. (2013). Dietary fibers reduce food intake by satiation without conditioned taste aversion in mice. *Physiology & behavior*, 110 :13–19.
- Raybould, H. E., Glatzle, J., Freeman, S. L., Whited, K., Darcel, N., Liou, A., and Bohan, D. (2006). Detection of macronutrients in the intestinal wall. *Auton Neurosci*, 125(1-2) :28–33.
- Recio, I., Chaumontet, C., Darcel, N., Tomé, D., and Fromentin, G. (2016). Protein status modulates the activity of reward system in response to protein intake. *Appetite*, x(101) :235–236.
- Reinert, K. R. S., Po'e, E. K., and Barkin, S. L. (2013). The Relationship between Executive Function and Obesity in Children and Adolescents : A Systematic Literature Review. *Journal of Obesity*, 2013 :e820956.
- Robinson, E., Aveyard, P., Daley, A., Jolly, K., Lewis, A., Lycett, D., and Higgs, S. (2013). Eating attentively : a systematic review and meta-analysis of the effect of food intake memory and awareness on eating. *Am. J. Clin. Nutr.*, 97(4) :728–742.
- Rothbart, M. and Derryberry, D (1981). Development of individual differences in temperament. In *Advances in developmental psychology*, volume 1, pages 37–86. Lamb ME, Brown AL, Hillsdale, NJ.
- Schultz, W. (2002). Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, 36(2) :241–263.
- Schultz, W., Dayan, P., and Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275(5306) :1593–1599.
- Schwartz, G. J. and Zeltser, L. M. (2013). Functional Organization of Neuronal and Humoral Signals Regulating Feeding Behavior. *Annual Review of Nutrition*, 33(1) :1–21.
- Schwartz, M. W., Woods, S. C., Porte, D., Seeley, R. J., and Baskin, D. G. (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404(6778) :661–671.
- Schwarz, J., Burguet, J., Rampin, O., Fromentin, G., Andrey, P., Tomé, D., Maurin, Y., and Darcel, N. (2010). Three-dimensional macronutrient-associated Fos expression patterns in the mouse brainstem. *PLoS One*, 5(2) :e8974.
- Schwarz, J., Darcel, N., L'Heureux-Bouron, D., Gougis, S., Rampin, O., Tomé, D., and Fromentin, G. (2008). Hepatic portal vein deafferentation has no effect on the satiating effect of a HP diet. *Appetite*, 51(2) :399.

- Schwindinger, W. F., Borrell, B. M., Waldman, L. C., and Robishaw, J. D. (2009). Mice lacking the G protein {gamma}3-subunit show resistance to opioids and diet induced obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 297(5) :R1494–1502.
- Simerly, R. B. (2004). Anatomical substrates of hypothalamic integration. In Paxinos, G., editor, *The Rat Nervous System*, pages 353–373. Gulf Professional Publishing, 3rd edition.
- Smith, K. S., Tindell, A. J., Aldridge, J. W., and Berridge, K. C. (2009). Ventral pallidum roles in reward and motivation. *Behavioural Brain Research*, 196(2) :155–167.
- Soto, M., Chaumontet, C., Even, P. C., Nadkarni, N., Piedcoq, J., Darcel, N., Tomé, D., and Fromentin, G. (2015a). Intermittent access to liquid sucrose differentially modulates energy intake and related central pathways in control or high-fat fed mice. *Physiology & behavior*, 140 :44–53.
- Soto, M., Darcel, N., Marsset-Baglieri, A., Piedcoq, J., Airinei, G., Tomé, D., Fromentin, G., and Nadkarni, N. (2014). O18 : La texture de la nourriture affecte la satiété et les mécanismes centraux de la prise alimentaire chez l’homme : étude par IRM fonctionnelle. In *Nutrition Clinique et Métabolisme*, volume 28, pages S38–S39.
- Soto, M., Darcel, N., Marsset-Baglieri, A., Piedcoq, J., Airinei, G., Tomé, D., Fromentin, G., and Nadkarni, N. (2016). The form of energy-containing food alters satiety and fMRI brain responses in humans. In *Appetite*, page 226.
- Soto, M., Darcel, N., Piedcoq, J., Tomé, D., Fromentin, G., and Nadkarni, N. (2015b). The Form of Energy-containing Food Alters Satiety and fMRI Brain Responses in Humans. In *The FASEB Journal*, volume 29, page 983.1.
- Steinberg, E. E., Keiflin, R., Boivin, J. R., Witten, I. B., Deisseroth, K., and Janak, P. H. (2013). A causal link between prediction errors, dopamine neurons and learning. *Nat. Neurosci.*, 16(7) :966–973.
- Tarussio, D., Metref, S., Seyer, P., Mounien, L., Vallois, D., Magnan, C., Foretz, M., and Thorens, B. (2014). Nervous glucose sensing regulates postnatal beta-cell proliferation and glucose homeostasis. *J Clin Invest*, 124(1) :413–424.
- Tindell, A. J., Smith, K. S., Peciña, S., Berridge, K. C., and Aldridge, J. W. (2006). Ventral pallidum firing codes hedonic reward : when a bad taste turns good. *J. Neurophysiol.*, 96(5) :2399–2409.
- Tomé, D., Schwarz, J., Darcel, N., and Fromentin, G. (2009). Protein, amino acids, vagus nerve signaling, and the brain. *The American journal of clinical nutrition*, 90(3) :838S–843S.

- Tomé, D., Soto, M., Chaumontet, C., Guillaumin, M., Benoit, S., Fromentin, G., and Darcel, N. (2016). Spatial reorganization of Proopiomelanocortin (POMC)-expressing Neurons in the Arcuate Nucleus of POMC-EGFP Mice Resistant or Prone to Obesity. In *The FASEB Journal*, volume 30, pages 405.8–405.8.
- Yeomans, M. R., Chambers, L., Blumenthal, H., and Blake, A. (2008). The role of expectancy in sensory and hedonic evaluation : The case of smoked salmon ice-cream. *Food Quality and Preference*, 19(6) :565–573.
- Zeeni, N., Bassil, M., Fromentin, G., Chaumontet, C., Darcel, N., Tomé, D., and Daher, C. F. (2015a). Environmental enrichment and cafeteria diet attenuate the response to chronic variable stress in rats. *Physiology & behavior*, 139 :41–49.
- Zeeni, N., Chaumontet, C., Moyse, E., Fromentin, G., Tardivel, C., Tome, D., Jean, A., and Darcel, N. (2009). A positive change in energy balance modulates TrkB expression in the hypothalamus and nodose ganglia of rats. *Brain research*, 1289 :49–55.
- Zeeni, N., Daher, C., Darcel, N., Fromentin, G., and Tome, D. (2011). A cafeteria diet modifies the response to chronic variable stress in rats. In *The FASEB Journal*, volume 25, pages 94.1–94.1.
- Zeeni, N., Gharibeh, N., Darcel, N., Fromentin, G., Tome, D., and Chaumontet, C. (2015b). Sucrose Solution Intake and its Schedule of Access Affect the Response to Chronic Variable Stress in Mice. In *The FASEB Journal*, volume 29, page LB245.
- Zeeni, N., Nadkarni, N., Bell, J. D., Even, P. C., Fromentin, G., Tome, D., and Darcel, N. (2010). Peripherally injected cholecystokinin-induced neuronal activation is modified by dietary composition in mice. *Neuroimage*, 50(4) :1560–1565.