

Perte de poids à l'officine : intérêts et limites du glucomannane et de l'acide linoléique conjugué

Karima Braham

▶ **To cite this version:**

Karima Braham. Perte de poids à l'officine : intérêts et limites du glucomannane et de l'acide linoléique conjugué. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-00959385

HAL Id: dumas-00959385

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00959385

Submitted on 17 Mar 2014

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

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

Université Joseph Fourier
GRENOBLE
PHARMACIE

SICD1
Bibliothèques
de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2014 N°

PERTE DE POIDS A L'OFFICINE : INTERETS ET LIMITES DU GLUCOMANNANE ET DE L'ACIDE LINOLEIQUE CONJUGUE

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTETION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

Karima BRAHAM

Née le 23/02/1979 A : Guelma (Algérie)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

LE : 11 février 2014

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : **Mme Isabelle HININGER-FAVIER,** maître de conférences à l'UFR de pharmacie de Grenoble

Membres :

Mme Cécile BATANDIER, maître de conférences à l'UFR de pharmacie de Grenoble

Mme Françoise DUVERNEY, docteur en pharmacie

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses : ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
SCIENCES TECHNOLOGIE SANTÉ

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2013-2014

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=12)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MARTIN	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEURS EMERITES (n=2)

CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)

UFR de Pharmacie de Grenoble

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=32)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
OUKACINE	Farid	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
SCIENCES TECHNOLOGIE SANTÉ

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

BEDOUCH	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoit	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)

PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

FITE	Andrée	P.R.C.E
GOUBIER	Laurence	P.R.C.E

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (n=1)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=3)

CHANOINE	Sébastien	Pharmacie Clinique (UF-CHU)
GARNAUD	Cécile	Parasitologie-Mycologie
VAN NOLLEN	**Laetitia**	**Biochimie Toxicologie (HP2-DNTP-BGM)**

MEDAILLE D'OR D'ANNE D'INTERNAT SUPPLEMENTAIRE (n=2)

BERNARD	Delphine	période de 6 mois – novembre 2013 à avril 2014
GAUTIER	Elodie	période de 6 mois – mai 2014 à novembre 2014

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ

ATER (n= 3)

BRAULT Julie	ATER	Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
GRAS Emmanuelle	ATER	Physiologie-Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
LEHMANN Sylvia	ATER	Biochimie Biotechnologie (JR)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS

BEL	Coraline	(01-10-2012 au 30-09-2014)	
BERTHOIN	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Laboratoire (TIMC-IMAG-THEREX)
BOSSON	Anthony	(01-10-2013 au 30-09-2015)	Laboratoire GIN
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
CHRISTEN	**Aude**	(01-10-2013 au 30-09-2015)	DCM
CRESPO	Xenia	(01-10-2013 au 30-09-2015)	LBGE
LECERF-SHMIDT	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Pharmacochimie (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Laboratoire (TIMC-IMAG)
MELAINE	Feriel	(01-11-2011 au 31/10.2014)	Laboratoire HP2(JR)
MORAND	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09.2013)	Laboratoire HP2(JR)
OUIDIR	Marion	(01-10-2011 au 30-09-2014)	
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)

Professeur Invité

NURISSO	**Alessandra**	(01/11/13 au 31/12/2013))

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier Madame Isabelle Hininger-Favier, d'avoir accepté de diriger ma thèse et de m'avoir accompagné, pour cette dernière ligne droite, merci pour sa disponibilité et pour ses orientations.

Je remercie également les membres du jury, Madame Cécile Batandier et Madame Françoise Duverney, de m'avoir honoré par leur présence lors de ma soutenance.

Merci à mes parents qui n'ont jamais cessé de me soutenir et de m'encourager depuis mon jeune âge, et encore aujourd'hui, malgré la distance géographique qui nous sépare.

Mille merci à mon grand-frère Didine, pour son soutien et son aide tout au long de mon long parcours d'études. Je lui en suis vraiment reconnaissante.

Un grand merci à mon mari Monder qui m'a toujours encouragé et soutenu, à sa manière.

Je remercie également mes frères Abderrahim et Abdelaziz. Une pensée particulière à ma sœur Nacira.

Enfin, je tiens à remercier mon petit Kamel qui m'a accompagné tout au long de la thèse. Merci pour ses sourires, merci pour sa joie, merci pour ses pleurs, merci pour le bonheur qu'il m'apporte tous les jours.

Table des matières

Introduction 17

Partie I : Mécanismes de la faim et de la satiété 18

I. Définitions : 18

1.1. La faim 18

1.2. L'appétit 18

1.3. Le rassasiement 18

1.4. La satiété 19

1.4.1. Mécanismes sensoriels 19

1.4.2. Mécanismes cognitifs 19

1.4.3. Mécanismes post-ingestifs 19

1.4.4. Mécanismes post-absorptifs 19

1.5. Les phases et les mécanismes de la prise alimentaire : 20

1.5.1. Phase céphalique 20

1.5.2. Phase d'initiation 20

1.5.3. Phase d'ingestion 20

II. Structures centrales de régulation de la prise alimentaire 20

2.1. Structures hypothalamiques impliquées (Figure 1) 21

2.2. Principales structures extra-hypothalamiques impliquées 23

2.2.1. Complexe vagal dorsal 23

2.2.2. Système limbique (système du plaisir, agressivité,…) 24

III. Populations neuronales impliquées 24

3.1. Neurones de premier ordre 25

3.1.1. Neurones produisant des peptides orexigènes 26

3.1.1.1. Le neuropeptide Y 26

3.1.1.2. L'agouti related peptid (AgRP) 27

3.1.1.3. L'acide gamma-amino-butyrique 27

3.2.1. Neurones synthétisant des peptides anorexigènes 27
3.1.2.1. La pro-opiomélanocortine 27
3.1.2.2. Cocaïne and amphetamine regulated transcript 28
3.2. Neurones de second ordre 28
3.2.1. Neurones de second ordre à effet orexigène (Figure 3) : 29
3.2.1.1. Les neurones à hormone de concentration de la mélanine (Melanin Concentrating Hormon) 29
3.2.1.2. Les neurones à orexines 30
3.2.2. Neurones de second ordre à effet anorexigène : 31
3.2.2.1. Les neurones à corticolibérine ou CRH 32
3.2.2.2. Les neurones à Thyrotropin Releasing Hormon (TRH) 32
3.3. Autres systèmes neuronaux 32
3.3.1. Monoamines 32
3.3.2. Endocannabinoïdes et opiacés 33
3.3.2.1. Les endocannabinoïdes 33
3.3.2.2. Les opiacés 34
IV. Mécanismes régulateurs de la prise alimentaire 34
4.1. Régulation à court terme 35
4.1.1. Faim 35
4.1.1.1. Signaux métaboliques 35
4.1.1.2. Signaux orosensoriels 37
4.1.2. Satiété 37
4.1.2.1. Signaux sensoriels 37
4.1.2.2. Signaux digestifs 37
4.1.2.2.1. Mécaniques 37
4.1.2.2.2. Chémorécepteurs de l'intestin grêle 38
4.1.2.2.3. Hormones et peptides digestifs 38

4.1.2.2.3.1. La ghréline (responsable de la faim) 38
4.1.2.2.3.2. L'obestatine 40
4.1.2.2.3.3. Le peptide YY (PYY 3-36) 40
4.1.2.2.3.4. La cholécystokinine (CCK) 41
4.1.2.2.3.5. Les peptides de la famille du glucagon ou *glucagon-like-peptide* (GLP1 et 2) 42
4.2. Régulation à long terme 42
4.2.1. Facteurs hormonaux impliqués dans la régulation à long terme 43
4.2.1.1. La leptine 43
4.2.1.2. L'insuline 45
Partie II : Glucomannane 47
I. Glucomannane : caractéristiques et origine 47
II. Effets du glucomannane : 48
2.1. Glucomannane et perte de poids 48
2.1.1. Mode d'action du glucomannane dans la perte de poids 53
2.2. Glucomannane et cholestérol 54
2.2.1. Mode d'action du glucomannane dans l'amélioration du cholestérol 57
2.3. Réduction de la réponse glycémique post-prandiale 57
2.4. Maintien de la concentration normale de glucose dans le sang 58
2.5. Entretien de (jeûne) des concentrations sanguines normales de triglycérides 58
2.6. Maintien de la fonction intestinale normale 58
2.7. Diminution des micro-organismes gastro-intestinaux potentiellement pathogènes 60
III. Conclusions EFSA sur les effets attribués au glucomannane 61
3.1. Perte du poids et contribution à la perte du poids : 61
3.2. Réduction de la réponse glycémique post-prandiale 62
3.3. Maintien de la concentration normale de glucose dans le sang 63
3.4. Maintien de concentrations sanguines normales (jeûne) de triglycérides 64

3.5. Maintien de la fonction intestinale normale 65
3.6. Diminution des micro-organismes gastro-intestinaux potentiellement pathogènes....66
3.7. Maintien de concentrations sanguines normales en cholestérol 67
IV. Compléments alimentaires commercialisés à base de glucomannane....69
Conclusion....70
Partie III : Acide linoléique conjugué (CLA : *Conjugated Linoleic Acid*) 71
I. Caractéristiques et origine du CLA....71
II. Effets du CLA 72
2.1. Effet sur le poids corporel et sur la composition corporelle (masse grasse, masse maigre,…) 72
2.2. Augmentation de la sensibilité à l'insuline 86
2.3. Effet CLA sur le cancer 88
III. Mode d'action de CLA 89
3.1. Régulation de CLA du métabolisme énergétique....89
Apport en CLA et diminution de l'apport énergétique 89
Apport CLA et dépense énergétique....90
3.2. Régulation de l'adipogenèse....91
3.3. CLA et inflammation 91
3.4. Régulation du métabolisme des lipides....92
3.5. Régulation de l'apoptose....94
IV. Conclusions EFSA sur les effets de CLA (EFSA Journal 2010;8(10):1794) 94
4.1. Contribution à l'entretien ou la réalisation d'un poids corporel normal 94
4.2. Augmentation de la masse maigre 96
4.3. Augmentation de la sensibilité à l'insuline 98
4.4. Protection de l'ADN, des protéines et des lipides contre les dommages....99
4.5. Contribution à des défenses immunitaires par stimulation de la production d'anticorps protecteurs en réponse à la vaccination 100
Discussion....102

V. Compléments alimentaires commercialisés à base de CLA 103

Conclusion 104

Conclusion générale 106

BIBLIOGRAPHIE 108

Table des illustrations

Figure 1 : structures hypothalamiques impliquées dans la régulation (à long terme) de la prise alimentaire. 23

Figure 2 : réseaux neuronaux impliqués dans la régulation du comportement alimentaire..…25

Figure 3 : projections hypothalamiques des neurones de l'hypothalamus latéral synthétisant la MCH (hormone de mélanoconcentration) et les orexines……..…31

Figure 4 : schéma simplifié de la régulation neuropeptidergique du comportement alimentaire en liaison avec les hormones périphériques liées à la prise de nourriture……45

Figure 5 : représentation chimique du glucomannane……..47

Figure 6 : racines tubéreuses de la plante konjac……..48

Figure 7 : plante konjac…….48

Figure 8 : structure moléculaire de l'acide linoléique……...72

Figure 9 : structure moléculaire de l'isomère t10, c12 de CLA……72

Figure 10 : sensation de satiété mesurée avec une échelle visuelle analogique……83

Figure 11 : sensation de faim mesurée avec une échelle visuelle analogique……..83

Liste des tableaux

Tableau I : tableau récapitulatif des études cliniques, évaluant l'effet du glucomannane dans la perte de poids……49

Tableau II : tableau récapitulatif des études évaluant l'effet de CLA sur la perte de poids et la composition corporelle……..73

Liste des abréviations

ACC : Acétyl Coenzyme A Carboxylase

ADP : Adénosine Di-Phosphate

AG : Acides Gras

AGL : Acides Gras Libres

AGNE : Acides Gras Non Estérifiés

AgRP : *Agouti Related Peptide*

AMP : Adénosine Mono-Phosphate

AMPc : Adénosine Mono-Phosphate cyclique

aP2 : *adipocyte Protéin 2* (protéine de liaison des acides gras adipocytaires)

APF : Aire PériFornicale

ARC : noyau arqué

ARNm : Acide RiboNucleique messager

ATP : Adénosine Tri-Phosphate

CART : *Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript*

CB1, CB2 : récepteurs des cannabinoïdes

CCK : CholéCystoKinine

CLA : *Conjugated Linoleic Acid*

COX2 : Cyclo-OXygénase 2

CPT1 : Carnitine Palmitoyl Transférase 1

CRH : *Corticotropin Releasing Hormone* (corticolibérine)

DA : double aveugle

DT2 : diabète de type 2

DXA : *Dual-energy X ray Absorptiometry* (absorptiométrie à rayons X en double énergie)

EFSA : *European Food Safety Authority*

FAS : *Fatty Acid Synthase (*synthase des acides gras)

GABA : *Gamma AminoButyric Acid* (acide gamma aminobutyrique)

GHS-R : *Growth Hormone Secretagogue-Receptor*

GLP-1 : *Glucagon Like Peptide-1*

GLUT 4 : *Glucose Transporter 4*

GPDH : Glycérol 3 Phosphate DésHydrogénase

HDL : *High Density Lipoprotein*

HGPO : Hyper-Glycémie provoquée Per Os

HL : Hypothalamus Latéral

HTA : Hypertension artérielle

ICV : Intracérébroventriculaire

IFNγ : Interféron γ

IL-6 : Interleukine 6

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRS-1 : *Insuline Receptor Substrate* (substrat du récepteur de l'insuline)

ISR : *Integrated Stress Reponse* (réponse au stress intégré)

LDL : *Low Density Lipoprotein*

LPL : LipoProtéine Lipase

LXRa : *Liver X Receptor a* (récepteur X hépatique)

MAPK : *Mitogen Activated Protein Kinase*

MCH : *Melanin Concentrating Hormone*

MCR-1 : *MelanoCortin Receptor de type 1*

MCR-3 : *MelanoCortin Receptor de type 3*

MC4-R : Récepteur de type 4 de la mélanocortine

α-MSH : *α Melanocyte Stimulating hormone*

mTOR : *mammalian Target Of Rapamycin*

NDM : Noyau DorsoMédian

NE : NorEpinephrine

NF-kB : *Nuclear factor kappa B* (facteur nucléaire kB)

NPV : Noyau ParaVentriculaire

NPY : NeuroPeptide Y

NTS : Noyau du Tractus Solitaire

NVM : Noyau VentroMédian

OA : Orexine A

Ob-Rb : Forme longue du récepteur de la leptine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAI-1 : Plasminogen Activator Inhibitor-1 (Inhibiteur des activateurs du plasminogène de type 1)

PG : ProstaGlandine

PGF2a : ProstaGlandine F2 alpha

POMC : Pro-OpioMélanoCortine

PPARγ : *Peroxysome Proliferator-Activated Receptor (*Récepteur activé par les prolifératurs des peroxysomes)

PYY_{3-36} : Peptide YY_{3-36}

ROS : *Reactive Oxygen Species*

SCD : Stéaryl CoA désaturase

SLC1 (MCHR-1) : *Melanin Concentrating Hormone Receptor*

SNC : Système Nerveux Central

SOCS : *Suppressor Of Cytokine Signaling* (suppresseur de la signalisation des cytokines)

SREBP1: *Sterol Regulatory Element Binding Protein*

TAB : Tissu Adipeux Blanc

TG : TriGlycérides

TMB : Taux du Métabolisme de Base

TNF α : *Tumor Necrosis Factor*

TRH : *Thyrotropin Releasing Hormone* (thyréolibérines)

UCP : *UnCoupling Proteins*

VLDL : *Very Low Density Lipoprotein*

Introduction

L'obésité et le surpoids sont devenus aujourd'hui un grand fléau des sociétés développées mais aussi des pays émergeants où la progression est la plus forte. En effet, l'incidence de l'obésité double tous les cinq ans selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). L'obésité et le diabète sont des désordres métaboliques qui augmentent simultanément chaque année. On estime que 80 % des personnes atteintes de diabètes de type 2 sont obèses.

En plus des modifications du mode de vie, incluant un régime diététique approprié et de l'exercice physique régulier, les compléments alimentaires peuvent aider à la perte de poids.
Il existe plusieurs types de compléments alimentaires amincissants avec des mécanismes d'action différents. Certains de ces compléments agissent sur la satiété, ils sont donc satiétogènes « coupe faim », d'autres agissent sur le métabolisme lipidique.
Dans ce travail, nous avons choisi deux de ces compléments amincissants, à savoir le glucomannane et l'acide linoléique conjugué (CLA).
Le choix pour le glucomannane réside dans le fait que ce complément alimentaire a obtenu une allégation pour la perte de poids par l'EFSA. A l'inverse, CLA n'a toujours pas d'allégation pour cet effet, alors que de multiples produits commercialisés à base de cette molécule, sont utilisés par les consommateurs dans le but de perde du poids ou d'augmenter la masse maigre (se faire des muscles).

Dans ce travail, après une introduction générale sur les mécanismes de la faim et de la satiété, nous nous sommes intéressés principalement aux études évaluant l'effet amincissant du glucomannane mais aussi aux autres effets qui lui sont attribués. Nous terminons la partie sur le glucomannane par les conclusions de l'EFSA apparues dans l'avis scientifique de 2010 sur les effets attribués au glucomannane. Dans la partie CLA, une analyse des études réalisées évaluant l'effet de CLA dans la perte de poids, la modification de la composition corporelle, et sur la sensibilité à l'insuline a été réalisée, suivie par l'avis scientifique de l'EFSA (2010), et enfin une discussion. Dans les deux parties, glucomannane et CLA, les mécanismes d'action supposés de chaque substance ont été exposés.

Partie I : Mécanismes de la faim et de la satiété

I. Définitions :

1.1. La faim

La faim correspond au besoin physiologique de manger, de combler une sensation ressentie par l'organisme, comme un déficit énergétique. Elle se manifeste par une faiblesse, une anxiété ou la sensation d'un « besoin », d'un « vide », d'un « creux à l'estomac ». La prise d'aliments réduit cet inconfort, lui substituant une impression de bien être.

Le déficit énergétique correspond à une baisse transitoire de la glycémie. La prise alimentaire survient dans les minutes qui suivent cette inflexion glycémique.

Cette sensation n'est pas spécifique d'un aliment contrairement à l'appétit (Couturier 2008, Albrieux 2010).

1.2. L'appétit

L'appétit traduit au contraire l'envie de manger un aliment précis ; il guide le choix des aliments et n'est pas forcément associé à une sensation de faim ou un besoin physiologique. L'homme doit sélectionner ses aliments pour couvrir non seulement son apport en énergie, mais également ses besoins en certains éléments nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme. Des phénomènes d'apprentissage et de mémoire permettent la sélection de certains aliments. Le choix de l'homme pour un aliment en particulier lui procurant du plaisir évoque le terme « d'appétit spécifique ».

Il est à noté que le terme « appétit » est souvent utilisé, de manière abusive, à la place du précédent (Couturier 2008, Albrieux 2010).

1.3. Le rassasiement

Cette notion concerne l'apparition, en cours de repas, d'une inhibition progressive de l'appétit par la consommation d'aliments. Il apparait au moment où les messages de l'organisme indiquent au cerveau que le déficit énergétique sera compensé.

Lors de l'ingestion d'un repas, la palatabilité d'un aliment diminue à mesure qu'il est consommé. Le rassasiement des aliments consommés est appelé « rassasiement sensoriel spécifique » (Couturier 2008, Albrieux 2010).

1.4. La satiété

La satiété a d'abord été décrite en termes scientifiques comme étant la période qui commence à la fin d'un repas et qui dure jusqu'au début du suivant.

Il y a donc une signification temporelle. Il s'agit de l'intervalle durant lequel la sensation de faim est absente. La satiété apparait lorsque la sensation de faim disparait et met donc un terme à la prise alimentaire.

Elle dure jusqu'à ce que des mécanismes déclenchent la réapparition de la faim.

Les facteurs qui affectent la durée et l'intensité de la satiété sont d'ordres sensoriels, cognitifs et nutritionnels (post-ingestifs et post-absoptifs) (Couturier 2008, Albrieux 2010).

1.4.1. Mécanismes sensoriels

Les mécanismes sensoriels sont générés par la vue, l'odeur, le goût, la température et la texture des aliments. Ces caractéristiques déterminent la palatabilité des aliments (caractère agréable) et ont un rôle important dans la quantité d'aliments ingérés.

1.4.2. Mécanismes cognitifs

Ceux-ci mettent en jeu des paramètres tels que les croyances ou les attentes des individus quant aux propriétés des aliments ingérés reposant sur l'expérience antérieure.

1.4.3. Mécanismes post-ingestifs

Ils prennent naissance dans le tractus digestif, avant l'absorption intestinale des nutriments. Ils sont de deux types :

- Mécanique : la distension gastrique.
- Humoraux : la CCK (cholécystokinine), le GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1), le PYY_{3-36} (Peptide YY_{3-36}) et la ghréline.

1.4.4. Mécanismes post-absorptifs

Ces mécanismes dérivent principalement du métabolisme des nutriments. L'élévation du glucose circulant, issu de la digestion des glucides, le métabolisme des peptides et des acides aminés, issus de la digestion des protéines ainsi que l'assimilation d'acides gras concourent au maintient de la satiété (Couturier 2008, Albrieux 2010).

1.5. Les phases et les mécanismes de la prise alimentaire :

1.5.1. Phase céphalique

La simple vue ou l'odeur de la nourriture engendrent des signaux physiologiques qui permettront à l'organisme de se préparer à une ingestion future. La stimulation visuelle, olfactive, tactile, mais surtout gustative engendre une sécrétion salivaire, gastrique, intestinale, pancréatique brève et transitoire médiée par le système parasympathique et survenant dans les minutes suivant l'exposition aux aliments.

Dans la bouche, la stimulation des récepteurs sensoriels céphaliques entraine une insulinosécretion précoce d'autant plus élevée que l'aliment est bon, et par conséquent une prise alimentaire plus importante (Lecerf 2001).

1.5.2. Phase d'initiation

Une baisse modérée du taux du glucose dans le sang constitue un signal interne initiateur. Suite à une baisse de la glycémie, l'organisme répond par la recherche de la nourriture et l'initiation de la prise alimentaire afin de reconstituer les réserves énergétiques et remonter la glycémie. C'est la théorie **glucostatique** (Lecerf 2001).

1.5.3. Phase d'ingestion

La phase d'ingestion est sous l'influence de facteurs hédoniques, c'est-à-dire du plaisir procuré par la prise alimentaire. Ces facteurs sont liés à la palatabilité, c'est-à-dire à la composante affective alimentaire (plaisir/déplaisir alimentaire) qui dépend non seulement des propriétés organoleptiques intrinsèques des aliments, mais aussi de l'histoire alimentaire de l'individu déterminant ses préférences alimentaires, et de son état énergétique interne déterminant une alliesthésie.

L'alliesthésie est la modulation de la palatabilité, c'est-à-dire de la composante affective alimentaire, en fonction de l'état énergétique interne (Lecerf 2001).

II. Structures centrales de régulation de la prise alimentaire

Le système nerveux central (SNC) est fortement impliqué dans la régulation de la prise alimentaire.

Il est depuis longtemps admis que les principaux noyaux ou centres contrôlant le comportement alimentaire se trouvent au niveau de l'hypothalamus. Des lésions expérimentales ou accidentelles limitées à certaines subdivisions de l'hypothalamus (noyaux ventromédian et paravetriculaire, aires latérales) entrainent des changements considérables de la prise alimentaire et du statut pondéral (Basdevant 2011).

En effet, une stimulation de l'aire latérale de l'hypothalamus entraîne une augmentation de la prise de nourriture chez l'animal d'expérimentation. A l'inverse, la destruction bilatérale de cette aire entraîne une anorexie sévère et mortelle.

D'autre part, une stimulation électrique du noyau ventro-médian de l'hypothalamus entraîne une aphagie totale liée à une sensation de satiété, alors que sa destruction bilatérale déclenche une hyperphagie allant jusqu'à l'obésité grave en cas d'apports alimentaires illimités.

Cet ensemble d'expériences a donc permis de conclure à la présence d'un centre de la faim localisé dans l'aire latérale de l'hypothalamus et d'un centre de la satiété dans le noyau ventro-médian de l'hypothalamus (Albrieux 2010, Basdevant et Ricquier 2003).

Cependant, cette théorie bipolaire a été par la suite critiquée et remise en question par de nouvelles découvertes. En effet, la mise en évidence progressive de populations neuronales capables de réguler la prise alimentaire permet aujourd'hui de parler de réseaux neuronaux de régulation (Couturier 2008).

On peut signaler entre autres la mise en évidence des neurones à neuropeptide Y (NPY) et *agouti gene-related peptide* (AGRP), deux puissants stimulateurs de la prise alimentaire et de neurones à pro-opiomélanocortine, précurseur de l'α-Melanocyte-Stimulating Hormone **(**α-MSH) et du *cocain-and amphetamin-related transcript* (CART) qui sont eux des agents anorexigènes (Basdevant 2011).

Le système hédonique met en jeu les systèmes olfactif, gustatif et visuel qui jouent un rôle important dans l'anticipation et l'exécution de la prise alimentaire. Le cortex préfrontal (motricité), le noyau accumbens (focalisation de l'attention), l'amygdale et l'hippocampe sont aussi impliqués dans divers aspects du comportement alimentaire.

2.1. Structures hypothalamiques impliquées (Figure 1)

Le noyau arqué localisé dans la partie médio-basale de l'hypothalamus est pourvu d'une barrière hémato-encéphalique relativement perméable permettant le passage de certains messagers circulants (leptine, insuline..). Il contient deux types de neurones : le premier, situé

dans la partie ventro-médiane du noyau, constitue le système orexigène, et le second dans la partie latérale du noyau est plutôt anorexigène.

Ces neurones projettent leur axone :

-au sein même du noyau arqué. On devine donc la présence d'interactions entre les deux groupes de neurones. D'une manière générale, lorsqu'un système est freiné, l'autre est stimulé.

-**vers** l**e noyau paraventriculaire** et **l'hypothalamus latéral** qui intègrent les signaux orexigènes ou anorexigènes et les transmettent par l'intermédiaire d'autres neurones. D'autres structures, moins importantes, mais en relation avec les premières interviennent également :

-**le noyau ventro-médian** (ancien centre de la satiété) est riche en récepteurs de la leptine

-**le noyau dorso-médian** intervient dans l'initiation de la prise alimentaire et contient également des récepteurs à la leptine et à l'insuline (Couturier 2008).

Il est à noté qu'il existe un autre noyau impliqué dans la régulation de la prise alimentaire : **le noyau suprachiasmatique**. Ce dernier a un rôle particulier puisqu'il est considéré comme l'horloge corporelle régulant les divers rythmes biologiques notamment les rythmes de la prise alimentaire (Basdevant et Ricquier 2003).

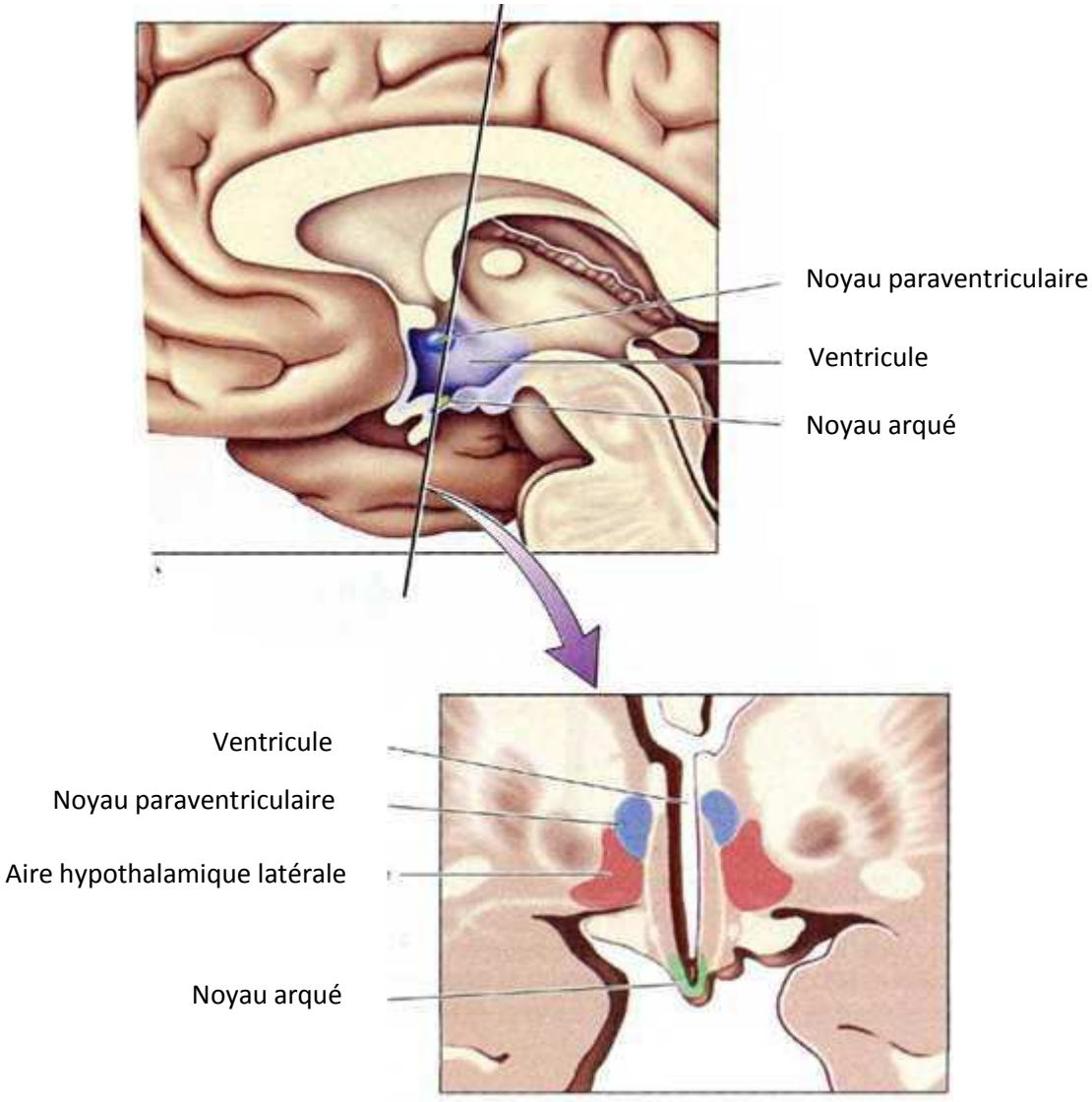


Figure 1 : structures hypothalamiques impliquées dans la régulation (à long terme) de la prise alimentaire.

2.2. Principales structures extra-hypothalamiques impliquées

De nombreuses interactions fonctionnelles existent entre l'hypothalamus et d'autres structures du SNC, du tronc cérébral en particulier, pour coordonner l'ensemble des phénomènes de régulation (Couturier 2008).

2.2.1. Complexe vagal dorsal

Ce complexe est formé de 3 noyaux :

- le noyau du tractus solitaire (NTS) où projettent les fibres afférentes (nerf vague, nerf glossopharyngien…) reliées aux récepteurs des stimuli orosensoriels (gustatifs, mécanorécepteurs, chémorécepteurs)
- l'area postrema pouvant détecter des signaux présents dans le sang ou le liquide céphalorachidien.
- le noyau dorsal moteur du nerf vague (Couturier 2008).

2.2.2. Système limbique (système du plaisir, agressivité,…)

Il intervient dans cette régulation à différents niveaux. En effet, des destructions partielles de l'amygdale entraînent soit une augmentation, soit une diminution de l'alimentation en fonction de la zone lésée. En outre, la stimulation de certaines zones induit des actes mécaniques de prise alimentaire. Enfin, la plus importante propriété de l'amygdale est observée en cas de destruction bilatérale de celle-ci ; on observe alors une « cécité psychique » dans le choix des aliments c'est-à-dire que l'animal ne choisit plus le type ou la qualité de la nourriture qu'il mange.
On en conclut donc que l'amygdale a un rôle non négligeable dans le mécanisme de la faim, dans l'apprentissage et le conditionnement (Couturier 2008).

III. Populations neuronales impliquées

Les circuits neuronaux (Figure 2) évoqués précédemment peuvent être classés en fonction de l'origine des informations qu'ils reçoivent en 2 types :

- neurones de premier ordre ;
- neurones de second ordre.

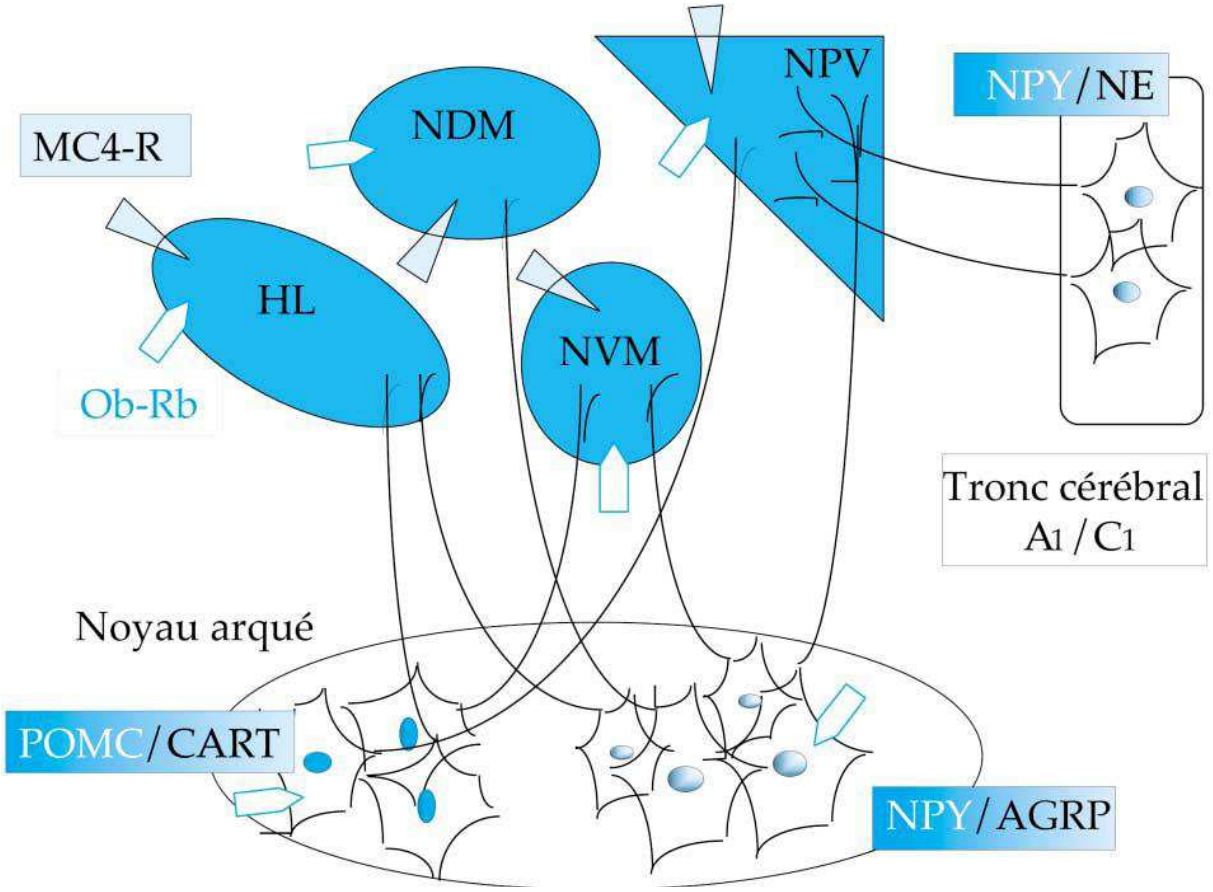


Figure 2 : réseaux neuronaux impliqués dans la régulation du comportement alimentaire.

NPY : neuropeptide Y ; POMC : pro-opiomélanocortine ; CART : *Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript* ; AgRP : *Agouti Related Protein ;* NE : norépinéphrine ; Ob-Rb : forme longue du récepteur de la leptine ; MC4-R : récepteur de type 4 de la mélanocortine. En italique, les différentes aires cérébrales : ARC : noyau arqué ; NPV : noyau paraventriculaire ; NDM : noyau dorsomédian ; NVM : noyau ventromédian; HL : hypothalamus latéral. (Source : INSERM, 2000).

3.1. Neurones de premier ordre

Les neurones de premier ordre ont leur corps cellulaire localisé dans l'ARC et reçoivent des informations périphériques par voie sanguine ou nerveuse.

Ils expriment entre autres des récepteurs à l'insuline et à la leptine.

On distingue deux populations neuronales : neurones orexigènes et neurones anoroxigènes.

3.1.1. Neurones produisant des peptides orexigènes

Ces neurones produisent le neuropeptide Y (NPY) et l'*agouti-releated peptid* (AgRP). **On parle de neurones NPY/AgRP**. Un tiers de ces neurones synthétisent également l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) (Gourcerol et al 2006, Couturier 2008).

3.1.1.1. Le neuropeptide Y

Le neuropeptide Y est composé de 36 acides aminés. Il peut se fixer au niveau de six récepteurs dont deux seraient majoritairement impliqués dans la prise alimentaire : Y1 et Y5.
Il n'est pas seulement impliqué dans l'homéostasie énergétique mais également dans d'autres processus tels que l'anxiété et la douleur.
Il est présent en abondance dans le noyau arqué hypothalamique (ARC). L'injection de ce neuropeptide dans l'hypothalamus démultiplie la prise alimentaire. De plus, son ARNm diminue dans l'hypothalamus pendant la phase de satiété. Ceci confirme l'effet orexigène de ce polypeptide.
Ce peptide exerce son effet orexigène d'une manière directe puisqu'il stimule les récepteurs Y1 et Y5 dans le PVN (Albrieux 2010).
Cependant, l'inactivation du gène du neuropeptide Y chez des souris (« NPY-knockoutmice ») n'entraîne ni des changements dans le phénotype des souris ni de la prise alimentaire.
Cette observation laisse supposer que d'autres voies puissent prendre le relais en cas d'absence de NPY chez les souris « NPY knockout-mice» (Couturier 2008).
De nombreuses expériences ont également été menées chez des souris avec la suppression de l'expression des différents récepteurs du NPY. Les résultats montrent une augmentation du poids des souris ainsi que de leur prise alimentaire pour certains récepteurs et la perte de poids pour d'autres. Ceci laisse supposer que d'autres facteurs telle que l'anxiété ont un rôle dans l'action du NPY dans l'apparition de certains maladies métaboliques notamment l'obésité (Shaun P et all, 2010).
On peut également préciser que les neurones à NPY possèdent un récepteur présynaptique Y2. La fixation de NPY sur ce récepteur freine sa libération, d'où la présence d'un rétrocontrôle négatif de NPY sur lui-même.
Des antagonistes du neuropeptide Y et de son récepteur sont en cours de développement et pourraient avoir des indications thérapeutiques intéressantes (Couturier 2008, Hofbauer 2002).

3.1.1.2. L'agouti related peptid (AgRP)

Ce peptide de 132 acides aminés, apparenté à la protéine Agouti, est principalement retrouvé dans les neurones du noyau arqué. Il exerce son effet orexigène de manière indirecte. En effet, il agit en tant qu'inhibiteur endogène des récepteurs centraux du sous-type mélanocortine de type MC3R et MC4R à l'α-MSH (hormone anorexigène). L'expression accrue de ce peptide ou son injection au niveau central entraîne une prise de poids liée au blocage de l'action de l' α-MSH. Enfin, on peut remarquer que son expression est accrue chez la souris ob/ob (déficitaire en leptine) situant ainsi l'action de l'AgRP en aval de la leptine, cette dernière inhibant la production de l'AgRP (Albrieux 2010, Couturier 2008).

3.1.1.3. L'acide gamma-amino-butyrique

Un tiers de ces neurones sécrètent également le facteur orexigène GABA. Ce neuropeptide a une action inhibitrice sur les neurones anorexigènes POMC.

L'effet orexigène de ces neurones NPY/AgRP découle de deux voies d'action des neuropeptides :

- un effet orexigène directe de NPY
- une effet orexigène indirecte : l'AgRP bloque l'effet anorexigène de l' α--MSH ; le NPY et le GABA ont un effet inhibiteur sur les neurones à POMC.

Leur activité est freinée par la leptine et l'insuline.

3.2.1. Neurones synthétisant des peptides anorexigènes

Ces neurones libèrent la pro-opiomélanocortine (POMC) et le *cocaïne and amphétamine regulated transcript* (CART), ayant une action anorexigène. On parle alors de **neurones POMC/CART** dont la stimulation est due en partie à la leptine.

Les peptides libérés par ces neurones réduisent la prise alimentaire et augmentent la dépense énergétique (Albrieux 2010, Couturier 2008).

3.1.2.1. La pro-opiomélanocortine

Le gène codant pour la POMC est présent au niveau de l'ARC et le NTS. La POMC est une protéine de 266 acides aminés. Après plusieurs clivages, elle génère plusieurs peptides : les peptides de la famille MSH dont l' α-MSH (Melanocyte Stimulatig Hormon), l'ACTH (hormonne corticotrope hypophysaire et les endorphines (Couturier 2008, Albrieux 2010).

L' α-MSH est un polypeptide de 13 acides aminés appartenant à la famille des mélanocortines. Il diminue la faim et le poids corporel à terme, en se fixant sur des récepteurs

spécifiques du sous-type mélanocortine de type 4 (MCR-4). Le récepteur MCR-3 permet le rétrocontrôle des neurones à POMC par l' α-MSH.

En cas d'absence du précurseur POMC (mutation), de l' α-MSH elle-même, ou de ses récepteurs, une obésité sévère s'installe rapidement, chez l'homme comme chez l'animal.

Le cas particulier des souris dites « Agouti » doit être évoqué. On observe chez certaines souris obèses une surexpression de la protéine agouti due à une mutation spontanée. Cette protéine, normalement produite uniquement au niveau de la peau, est un inhibiteur endogène de la production de mélanine par blocage de l'action de l' α-MSH sur le récepteur MCR-1.

Elle entraîne une coloration claire du pelage. Cependant en cas de mutation, elle peut alors être produite dans l'hypothalamus et entraîne un blocage local de l'action de l'a-MSH. Les souris Agouti-Ay présente une obésité associée à une couleur claire du pelage.

L'AgRP agit de la même manière au niveau hypothalamique, mais dans des conditions physiologiques (Lecerf, 2001).

3.1.2.2. Cocaïne and amphetamine regulated transcript

Le neuropeptide CART est synthétisé par la majorité des neurones produisant la POMC, au niveau de l'hypothalamus dorsomédian. C'est un puissant anoréxigène. En effet, l'injection intra-cérébroventriculaire de fragments actifs du peptide, entraine une baisse de la prise alimentaire et une perte de poids sur le long terme. De plus, une déficience en CART ou l'utilisation d'anticorps anti-CART entraîne une augmentation de la prise alimentaire, confirmant le rôle anorexigène de celui-ci (Albrieux 2010, Couturier 2008, Lecerf 2001).

En résumé, le CART et l'α-MSH inhibent la prise alimentaire. De plus, l' α-MSH inhibe l'effet orexigène des neurones NPY/AgRP, et limite sa propre production grâce à un effet rétrocontrôle de sa fixation sur les récepteurs MC3-R. (Jegou et al 2003)

Les neurones de premier ordre transmettent ensuite les informations à d'autres neurones n'étant pas en relation directe avec la périphérie : les neurones de second ordre.

3.2. Neurones de second ordre

Les neurones de deuxième ordre ont leur corps cellulaire localisé dans le noyau paraventriculaire ou l'aire latérale de l'hypothalamus, ils reçoivent des informations centrales à partir des neurones de premier ordre (Albrieux 2010).

Dans ce type de neurones, on distingue également deux populations :

- des neurones orexigènes : les neurones à MCH (*Melanin Concentrating Hormone*) et les neurones à orexines ;
- des neurones anorexigènes à corticolibérines (CRH) et à thyréolibérines (TRH).

3.2.1. Neurones de second ordre à effet orexigène (Figure 3) :

3.2.1.1. Les neurones à hormone de concentration de la mélanine (Melanin Concentrating Hormon)

Ces neurones produisent la MCH. Ils se situent principalement dans l'hypothalamus latéral, la zona incerta et l'aire périfornicale (APF).

Les neurones à MCH reçoivent des afférences à la fois des neurones POMC/CART et des neurones NPY/AgRP provenant de l'ARC.

Ces liens anatomiques semblent être opérationnels. En effet, l'injection d'AgRP induit une augmentation de l'expression de l'ARNm de la MCH. Cela se produit également lorsque les récepteurs de type 4 de la mélanocortine (MSH) sont bloqués. Il semblerait que les neurones POMC/CART inhibent les neurones à MCH via les récepteurs MC4-R, là où les neurones NPY/AgRP les activent, via les récepteurs Y5.

La MCH est un peptide cyclique composée de 19 acides aminés. Sa synthèse est augmentée en cas de jeûne et son administration entraîne une augmentation de la prise alimentaire. La manipulation du gène de la MCH chez des souris donne des phénotypes particuliers. En effet, des souris transgéniques surexprimant la pré-pro-MCH sont obèses et hyperphages lorsqu'elles sont nourries avec un régime hyperlipidique, alors que la délétion du gène produit des souris plus maigres et hypophages.

Cela semble être en contradiction avec les expérimentations montrant que l'effet orexigène de la MCH est bien moins puissant que celui du NPY.

Cela peut être expliqué par le fait que le gène de la pré-pro-MCH code aussi pour un peptide plus gros incluant la MCH et appelé NEI-MCH. Ce peptide a des effets plus importants sur la prise alimentaire que la MCH, non pas en raison d'une meilleure affinité pour le récepteur, mais parce qu'il est beaucoup plus résistants aux protéases qui dégradent la MCH.

Il est à noté que la MCH est également impliquée dans la réduction des dépenses énergétiques.

Ils existent deux types de récepteurs à MCH : MCH-R1 (ou SLC1) et MCH-R2 exprimés au niveau central essentiellement dans l'hippocampe, la substance noire, l'hypothalamus et le

noyau accumbens. Au niveau périphérique, on les retrouve dans le tissu adipeux, les ovaires et les testicules. Seul le premier semble être réellement impliqué dans le comportement alimentaire chez le rat. En effet, ce sous-type est exprimé au niveau du SNC et l'utilisation d'un antagoniste de ce récepteur inhibe l'effet orexigène de la MCH. Aussi, la délétion du gène de ce récepteur donne des souris maigres hyperphages et hyperactifs (Albrieux 2010, Couturier 2008, Basdevant et Ricquier 2003).

3.2.1.2. Les neurones à orexines

Ces neurones produisant les orexines, sont situés dans l'hypothalamus latéral et postérieur et dans l'aire périfornicale ; ils innervent le noyau arqué, le noyau du tractus solitaire et d'autres noyaux entrant dans le comportement alimentaire.

Les orexines également baptisées hypocrétines, existent sous deux formes :

l'orexine A (hypocrétine 1) de 33 acides aminés et l'orexine B (hypocrétine 2) de 28 acides aminés, issus de la prépro-orexine. Il existe deux types de récepteurs OX 1R et OX 2R. Le premier a plus d'affinité pour l'orexine A tandis que le second ne fait pas de discrimination entre les deux formes.

Chez le rat, la synthèse d'ARNm de la prépro-orexine et de l'OX1R augmente en cas d'absence de nourriture, et une administration aiguë d'orexine augmente la prise alimentaire. On en déduit le rôle orexigène de l'orexine, comme son nom l'indique. Cependant, ces hormones ne sont pas impliquées dans l'obésité puisque des administrations répétées d'orexine A au niveau central, n'ont aucun effet sur le poids corporel. Ceci est vraisemblablement dû à une modulation des prises alimentaires de la nuit qui diminuent par rapport à la journée (Couturier 2008, Zizzari 2007).

Il est à noter que l'orexine A stimule plus intensément la prise alimentaire que l'orexine B. En plus de leur rôle dans la régulation de la prisse alimentaire, elles jouent un rôle important dans le cycle éveil-sommeil et les problèmes de narcolepsie.

Les neurones à orexines sont glucosensibles. En effet, une hypoglycémie ou un jeûne de 48 heures induisent une augmentation de l'expression du gène codant pour la prépro-orexine. Cette population neuronale co-exprime à la fois les récepteurs MC4-R et Y5. Cela laisse supposer que ces neurones sont stimulés par les neurones à NPY/AgRP et inhibés par les neurones POMC/CART.

La plupart des neurones à orexines possèdent également des récepteurs à leptine qui inhibe l'expression des orexines (Couturier 2008, Albrieux 2010, Basdevant et Ricquier 2001).

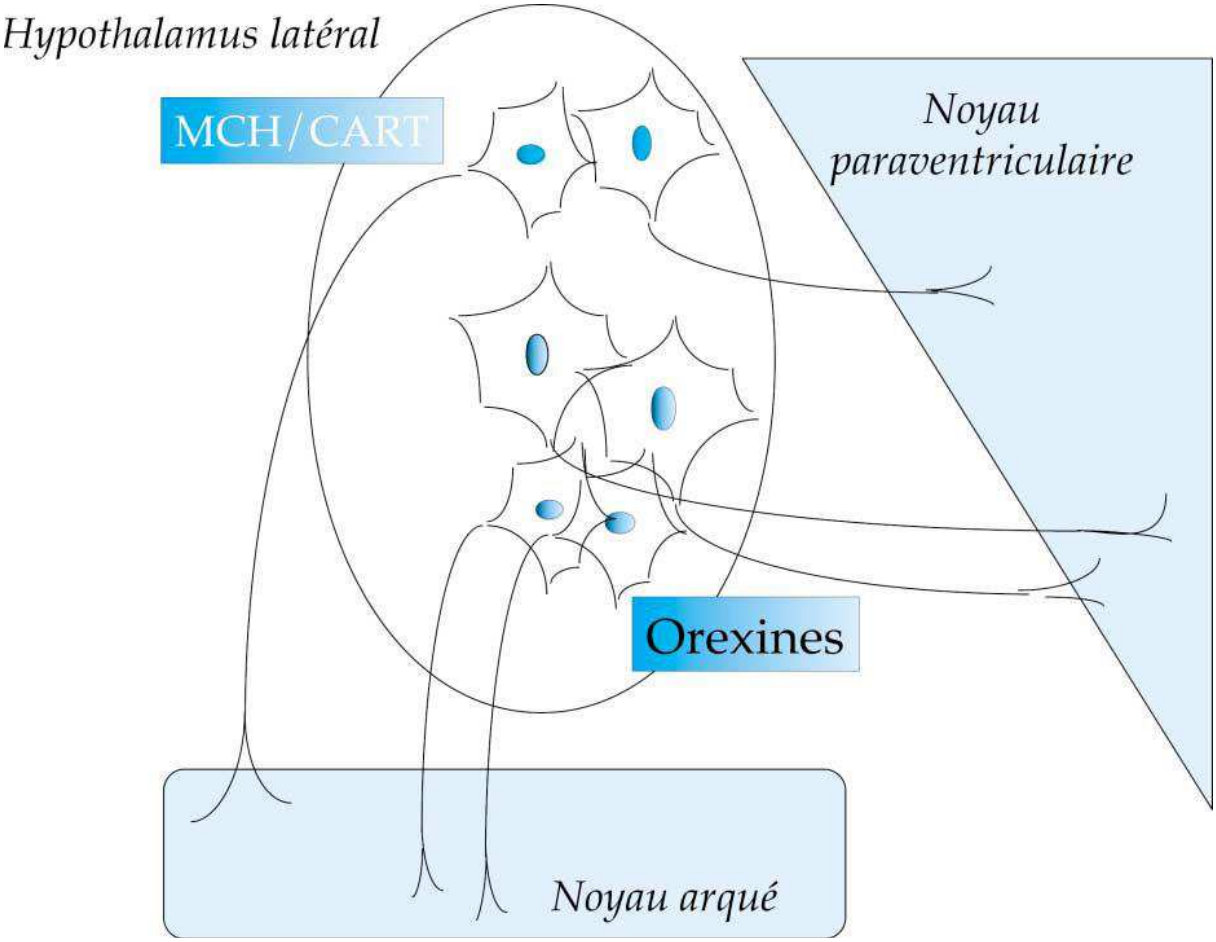


Figure 3 : projections hypothalamiques des neurones de l'hypothalamus latéral synthétisant la MCH (hormone de mélanoconcentration) et les orexines. (Source : INSERM, 2000).

3.2.2. Neurones de second ordre à effet anorexigène :

Ces neurones se situent au niveau du noyau paraventriculaire (PVN). Les neuropeptides importants régulant le métabolisme énergétique sont la TRH (*Thyrotropin Releasing Hormon*) qui contrôle l'axe hypothalamo-thyroidien et la CRH (*Corticotropin Releasing Hormon*) qui régule l'axe hypophyso-cortico-surrénalien (Albrieux 2010).

3.2.2.1. Les neurones à corticolibérine ou CRH

La corticolibérine ou *Corticotropin Releasing Hormon* (CRH) est un neuropeptide de 41 acides aminés synthétisé et secrété dans le noyau paraventriculaire. Ses récepteurs centraux se situent à ce même niveau. Administrée au niveau central, elle induit une baisse de la prise alimentaire et du poids, associée à une augmentation des dépenses énergétiques et à un ralentissement du stockage d'énergie sous forme de graisse. De plus, son expression baisse après un jeûne chez le rat. Enfin, elle stimule l'axe hypophyso-corticosurrénalien et à l'inverse, les corticoïdes rétroinhibent sa synthèse.

La CRH est une hormone qui a un puissant effet anorexigène (Albrieux 2010, Couturier 2008).

3.2.2.2. Les neurones à Thyrotropin Releasing Hormon (TRH)

La TRH est un puissant anorexigène. La régulation de la synthèse de cette hormone au niveau central, est assurée par des neuropeptides provenant des neurones de premier ordre. En effet, α-MSH et CART augmentent l'expression génique de la TRH, tandis que NPY et AgPR inhibent sa synthèse.

Le taux d'hormones thyroïdiennes chute en période de jeûne (Albrieux 2010, Couturier 2008).

3.3. Autres systèmes neuronaux

3.3.1. Monoamines

Les souris dont le gène dopamine b-hydroxylase est inactivé, n'expriment ni adrénaline ni noradrénaline. Elles voient alors leur consommation alimentaire augmenter. On comprend donc l'implication des catécholamines au rôle anorexigène dans le mécanisme de la faim. Les fibres adrénergiques et noradrénergiques innervent largement le noyau paraventriculaire hypothalamique et agissent à ce niveau.

Les amphétamines et les drogues apparentées agissent probablement en libérant de la noradrénaline dans le système nerveux central, pour diminuer l'appétit.

Les effets de la dopamine sont plus complexes puisqu'elle est anorexigène au niveau hypothalamique et plutôt orexigène en fonction de la sensation de plaisir liée à la gustation, au niveau du noyau accumbens.

D'autres molécules, comme l'histamine ou la sérotonine stimulent des récepteurs présents dans l'hypothalamus médian ou le noyau paraventriculaire et ont une action anorexigène (Couturier 2008).

3.3.2. Endocannabinoïdes et opiacés

Ces médiateurs, impliqués dans le contrôle de la sensation douloureuse et les systèmes de perception du plaisir, modulent également de façon complexe le comportement alimentaire.

3.3.2.1. Les endocannabinoïdes

Le Δ9-tétrahydrocannabinol, identifié en 1964, est l'un des principaux composants du cannabis dont les propriétés orexigènes sont connues depuis très longtemps.

Il existe des molécules endogènes possédant une structure très proche de celui-ci : les endocannabinoïdes. Cet ensemble de molécules semblables, exogènes et endogènes, induit, même à faible dose, une augmentation de la prise de nourriture en agissant sur la durée d'ingestion d'éléments sucrés principalement et donc généralement plus palatables (c'est-à-dire dont la texture, le goût et l'odeur sont agréables).

Les cannabinoïdes possèdent deux types de récepteurs : CB1 et CB2 identifiés en 1988. CB1 est retrouvé dans l'hypothalamus, les adipocytes, les hépatocytes et le muscle alors que CB2 est surtout présent sur les cellules du système immunitaire. Lors de l'étude d'un modèle animal où le gène CB1 est inactivé (CB1 « knock-out), ou lors de l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB1 (le SR 141716), on observe une réduction de l'appétit associée à terme à une perte de poids corporel avec une masse grasse réduite. On suspecte aussi l'intervention de ces récepteurs, présents au niveau des adipocytes et des hépatocytes, sur la stimulation de la lipogenèse.

La co-localisation du récepteur CB1 et de certains neuropeptides régulateurs de l'appétit comme la CRH, le CART, la MCH et les orexines suggère que cet effet soit médié par une action sur la sécrétion de ces neuropeptides, en particulier le CART. Par contre, les neurones sécréteurs de NPY ne semblent pas être modulés par le système endocannabinoide (Albrieux 2010, Couturier 2008).

3.3.2.2. Les opiacés

Des molécules telles que les endorphines ou les enképhalines interviennent dans la régulation de ce comportement. L'intervention de ces molécules a été prouvée à l'aide d'une expérience sur des rats. Ainsi, si on pince la queue d'un rat 10 minutes bi-quotidiennement, l'animal devient hyperphagique et obèse. Or, ce n'est plus le cas lorsque le même pincement est associé à l'administration de naloxone (antagoniste des morphiniques). On pense donc à l'action d'endorphines endogènes sur le comportement alimentaire au niveau des structures hypothalamiques.

Les opiacés sont issus du clivage de la POMC : b-endorphine (la plus importante), dynorphine et enképhaline. Injectés au niveau central, ils augmentent la durée de la prise alimentaire sans induire l'initiation du repas.

Ainsi, dans des conditions nutritionnelles plaisantes, ces peptides interviennent à très court terme en entraînant un prolongement de la prise de nourriture et donc une suralimentation. Ils augmentent la consommation des aliments préférés (Couturier 2008).

IV. Mécanismes régulateurs de la prise alimentaire

L'homéostasie énergétique :

La balance énergétique est en général finement régulée. Pour la plupart des personnes, la composition et la quantité de nourriture ingérée peuvent varier de manière non négligeable d'un repas à l'autre et d'un jour à l'autre. Cependant, sur une période plus longue (semaine ou mois), la dépense énergétique est en général bien compensée par la prise énergétique, et le poids corporel est finement contrôlé. La prise alimentaire, aussi bien en termes de nombre que de taille des repas, est donc ajustée de manière précise par un système appelé **contrôle central métabolique ou homéostatique** qui met en jeu le système nerveux central et de nombreux signaux périphériques. En effet, plusieurs hormones renseignent le SNC sur l'état énergétique de l'individu, et sont par la même impliquées dans la régulation de la prise alimentaire, afin de maintenir l'équilibre énergétique.

La régulation de la prise alimentaire (Figure 4) implique deux phénomènes :

- **Régulation à cout terme** : correspond aux régulations de la faim, du rassasiement et de la satiété. Elle détermine la fréquence de déclenchement de repas en fonction des réserves énergétiques.
- **Régulation à long terme** : cette régulation dépend du mécanisme d'utilisation et de restauration de la masse adipeuse et par conséquent du poids corporel.

Les principaux signaux périphériques peuvent être classés en deux catégories :

- Ceux qui jouent un rôle à court terme, principalement le glucose et les hormones gastro-intestinales dont la CCK et la ghreline, qui sont principalement impliqués dans le déclenchement ou l'arrêt du repas ;
- Ceux qui agissent à plus long terme comme l'insuline, la leptine et, peut être, les acides gras dont la proportion varie en fonction de la masse adipeuse (Basdevant 2011).

4.1. Régulation à court terme

4.1.1. Faim

L'initiation du repas et son prolongement sont actuellement expliqués par différents signaux.

4.1.1.1. Signaux métaboliques

On a pendant longtemps considéré que la faim est essentiellement déclenchée par une diminution du taux de la glycémie. C'est l'hypothèse glucostatique.

Il a été démontré qu'une faible baisse du taux de la glycémie (10%) déclenche la faim et par conséquent la prise alimentaire. Ainsi, une glycémie basse agit au niveau de glucorécepteurs périphériques vagaux ou splanchniques au niveau du tube digestif, et au niveau des neurones gluco-sensibles centraux (Couturier 2008). En effet, l'activité de certains neurones du SNC notamment de l'hypothalamus latéral et ventromédian dépend de la concentration extracellulaire en glucose. On considère deux types de neurones en fonction de leur réponse à une augmentation de la concentration extracellulaire en glucose :

Neurones gluco-sensibles : ceux dont l'activité électriques diminue.

Neurones gluco-répondants : ceux dont l'activité augmente (Basdevant 2011).

En plus du rôle du glucose dans le déclenchement de la prise alimentaire, d'autres hypothèses qui impliqueraient les teneurs sanguines en acides aminés (hypothèse aminostatique) et en acides gras (hypothèse lipostatique) ont été proposées (Couturier 2008).

L'hypothèse ischymétrique proposée par Nicolaidis en 1974 expliquerait l'apparition de la faim par l'association de tous ces facteurs métaboliques. La faim serait donc déclenchée par la diminution de molécules riches en énergie aux niveaux des récepteurs centraux, qu'ils s'agissent de glucides, de lipides ou de protéines. En d'autres termes, la prise alimentaire serait induite par la diminution du *turnover* ATP/ADP/AMP, c'est-à-dire des réserves énergétiques en général quelque soit leur origine. D'ailleurs, le mot ischymétrique vient du grec « ischys » qui veut dire puissance (énergie à travers le temps), et « metric »=compter.
Cette hypothèse a été pendant longtemps négligée. Aujourd'hui, avec les avancées des méthodes expérimentales, plusieurs expériences menées sont en faveur de cette hypothèse. En effet, le blocage simultané ou séparé du métabolisme des carbohydrates ; en utilisant le 2 deoxy-d glucose ; et des lipides ; en utilisant l'acide nicotinique ; montre que la prise alimentaire chez un rat rempli est proportionnelle à la chute du taux métabolique ; qui est induite expérimentalement par le blocage du métabolisme.
Une deuxième expérience a montré l'existence au niveau du noyau dorsomédian de l'hypothalamus, de neurones sensibles non seulement au glucose mais également aux corps cétoniques. Cependant, il est à noté que contrairement aux glucorécepteurs, la réponse de ces neurones n'est pas immédiate, mais progressive. Cela laisse supposer que les corps cétoniques injectés doivent d'abord être transportés avant d'être métabolisés.

Certains neurones de la partie gliale de l'hypothalamus antéromédian consomme les lactates, tout comme les cellules somatiques, avant, pendant et après le repas. Cela leur permettrait de détecter le *turnover* ATP/ADP/AMP, et transmettre ainsi le signal aux neurones voisins.
Plusieurs expériences récentes ont été menées afin d'élucider le mécanisme de la prise alimentaire. L'une des possibilités les plus retenues de ce mécanisme, est que la baisse des métabolites et par conséquent de leur oxydation entraine l'augmentation du ratio AMP/ATP qui stimule l'AMP kinase. Ces changements affecteraient les centres de l'alimentation.
Une autre possibilité est que le *turnover* ATP/ADP/AMP est traduit en un signal faim/satiété par l'activation de mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin),* une enzyme de la famille des sérine/thréonine kinase connue pour son rôle dans la prolifération et la croissance cellulaire. Cette enzyme est colocalisée avec NYP et POMC au niveau du noyau arqué. L'augmentation de son expression au niveau de l'hypothalamus inhibe la prise alimentaire. Il a été démontré qu'il existe une interaction entre la leptine et mTOR. En effet, l'activité hypothalamique de

mTOR est stimulée par la leptine, alors que son inhibition entraine une atténuation de l'activité de la leptine.

Il a été également démontré que l'activation de l'AMP kinase entraine l'inhibition de l'activité de mTOR (Nicolaisis 2011).

4.1.1.2. Signaux orosensoriels

Les sensations olfactives et visuelles interviennent dans l'initiation du repas. De plus, une fois ce dernier commencé, des stimuli orosensoriels peuvent exercer un rétrocontrôle positif sur le comportement alimentaire maintenant ainsi la séquence d'ingestion.

Ces stimuli proviennent de l'activation de certains récepteurs (mécano-, chémo-, thermorécepteurs,...) Ainsi, la distribution d'un aliment plus palatable à la fin d'un repas relance l'ingestion et augmente la quantité totale ingérée (Couturier 2008).

4.1.2. Satiété

4.1.2.1. Signaux sensoriels

L'arrivée de nourriture dans le tube digestif déclenche des stimuli post-ingestifs, pré- et post-absorptifs ayant un rétrocontrôle négatif entraînant une sensation de satiété (Couturier 2008).

4.1.2.2. Signaux digestifs

4.1.2.2.1. Mécaniques

Ces signaux mécaniques interviennent à plusieurs niveaux.

Récepteurs oraux

Dès l'arrivée de la nourriture dans la cavité buccale, des signaux évaluant la quantité ingérée sont envoyés. Expérimentalement, un animal porteur d'une fistule œsophagienne empêchant le passage de la nourriture dans le tube digestif, voit sa faim diminuer après « l'ingestion » d'une certaine quantité de nourriture. Ceci se produit donc sans aucune distension du tube digestif et sans digestion. On pense que différents facteurs oraux tels que le mâchonnement, la salivation ou la déglutition mesurent l'ingestion alimentaire et inhibent ainsi la prise alimentaire.

Cependant, cette action est moins durable (20-40minutes) et précoce que celle due à la distension gastro-intestinale.

Réplétion du tube digestif

Chez le rat, la distension de l'estomac, par un ballon ou une matière inerte introduite expérimentalement, réduit la prise alimentaire. De plus, ceci n'est plus vrai en cas de section du nerf vague. On peut en conclure qu'il existe des récepteurs sensibles à l'étirement, dans la paroi de l'estomac. Ceux-ci transmettent un signal de satiété aux centres nerveux par voie vagale.

Cependant, chez un rat porteur d'une fistule gastrique, la satiété apparaît lorsqu'on infuse un mélange nutritif dans le duodénum. La dilatation gastrique n'est donc pas indispensable à l'apparition de la satiété.

De plus, l'importance de ce facteur est relative en fonction de l'espèce concernée. En effet, chez le chien, la capacité physiologique de dilatation gastrique est élevée. Les conséquences du remplissage et de la distension sont donc moins importantes que chez d'autres espèces comme l'homme. Les facteurs métaboliques et sensoriels sont alors prioritaires (Couturier 2008).

4.1.2.2.2. Chémorécepteurs de l'intestin grêle

Des récepteurs situés dans la paroi intestinale analysent le contenu digestif et transmettent le message au cerveau, par voie sanguine et vagale. Le glucose agit par exemple au niveau de ces récepteurs périphériques en diminuant la quantité ingérée. Cependant, il faut des peptides et des lipides dans la ration pour obtenir une satiété complète ; il s'agit donc de chémorécepteurs spécifiques des principaux nutriments (Couturier 2008).

4.1.2.2.3. Hormones et peptides digestifs

L'absence ou la présence d'aliments dans le tube digestif entraîne la sécrétion de peptides ayant une action directe ou indirecte (fibres vagales) au niveau central.

Nous aborderons ici les peptides qui sont le plus impliqués dans la régulation de la prise alimentaire à savoir : CCK, GLP, PYY 3-36 et la ghréline qui est le seul de ces peptides ayant un rôle orexigène (entraine la prise alimentaire). (Couturier 2008).

4.1.2.2.3.1. La ghréline (responsable de la faim)

Longtemps connue comme ligan du récepteur hypophysaire des sécrétagogues de l'hormone de croissance, la ghréline est une hormone peptidique principalement sécrétée par les cellules

neuroendocrines du fundus de l'estomac. Cependant, elle est également produite au niveau de l'intestin grêle, du colon, et du thalamus, en plus faibles proportions.

Une étude réalisée sur le rat a montré que la ghrélinémie est à son maximum en cas de jeûne et chute rapidement après un repas. Sa concentration est donc en rapport avec la prise d'aliments. De plus, son administration intra-péritonéale ou intracérébroventriculaire, entraine une augmentation dose-dépendante de la prise alimentaire (Tounian, 2006) et de l'adipogenèse. Enfin, l'administration centrale d'un antagoniste de la ghréline chez l'animal induit une réduction de la prise alimentaire.

La ghréline est donc, une hormone peptidique anabolisante stimulant l'appétit. Elle agit à différents niveaux :

- Au niveau central : elle active les neurones à NPY/AgRP et inhibe la libération de l'α-MSH. Elle peut agir en se fixant directement sur ses récepteurs spécifiques GHS-R situés dans de nombreux noyaux hypothalamiques notamment le noyau arqué, ou transmettre son message orexigène par voie vagale.

-Au niveau gastro-intestinal : la ghréline stimule la sécrétion d'acide gastrique et la vidange gastrique permettant d'accroître la capacité d'ingestion totale.

-Au niveau du pancréas : elle inhibe la sécrétion d'insuline au rôle anorexigène.

La régulation de la synthèse de la ghréline concerne de nombreux facteurs. La production de la ghréline est diminuée en post-prandial en fonction de l'énergie ingérée (les graisses diminuent sa production). La leptine et l'insuline, hormones anorexigènes, inhibent également sa production (Couturier 2008). En effet, il y a une colocalisation des récepteurs à ghréline et ceux de l'insuline et de la leptine au niveau de certains neurones, ceci laisse penser qu'il y a des interactions entre ces différentes hormones (Tounian 2006).

Enfin, il existe un rétrocontrôle immédiat de sa sécrétion lié à l'acidité gastrique. En effet, en fin de repas lorsque la sécrétion d'acide gastrique est très importante, la sécrétion de la ghréline diminue. (Couturier 2008).

En plus de son rôle à court terme, la ghréline serait également impliquée dans la régulation à long terme. En effet, sa concentration plasmatique basale est inversement corrélée à l'importance des réserves énergétiques : elle est plus faible chez l'obèse et plus élevée chez l'anorexique que chez le sujet sain, elle augmente avec un « régime » et diminue avec une prise de poids.

Les fluctuations de sa concentration plasmatique en fonction du statut métabolique laissent penser qu'elle pourrait constituer une nouvelle cible thérapeutique en cas d'obésité (Letonturier, 2006).

Il est à noter que les orexines sont impliqués dans le mécanisme d'action de la ghréline puisque ses effets orexigènes sont diminués chez les souris déficientes en orexines (Tounian 2006).

4.1.2.2.3.2. L'obestatine

Récemment, il a été démontré que le précurseur de la ghréline (la preproghréline) subit un clivage protéolytique supplémentaire, générant un peptide de 23 acides aminés, qui a été nommé obestatine. Cette hormone sécrétée au niveau gastrique, a les effets inverses de la ghréline. elle agit au niveau gastrique, intestinal et hypothalamique où elle se lie au récepteur orphelin GPR 39 (Barré 2012). Cependant, l'obestatine agit comme antagoniste des effets de la ghréline dans la sécrétion de l'hormone de croissance et dans l'induction de la prise alimentaire, seulement lorsque la ghréline et l'obestatine sont administrées simultanément. Le taux d'obestatine est significativement plus bas chez les patients obèses par rapport aux patients anorexiques et aux sujets sains. De plus, il a été observé une augmentation significative du taux de l'obestatine plasmatique ainsi que de la ghréline chez les sujets obèses perdant du poids (Kvido Smitka, 2013**).**

4.1.2.2.3.3. Le peptide YY (PYY 3-36)

Il s'agit d'une hormone sécrétée par des cellules L endocrines de l'intestin grêle distal et du colon, intervenant dans l'arrêt de la prise alimentaire. Elle appartient à la famille du neuropeptide Y.

Il existe deux formes endogènes PYY 1-36, et PYY 3-36, le dernier étant le plus abondant.

La teneur sanguine en PYY 3-36 augmente en fonction de la quantité de calories ingérées et reste ensuite élevée pendant plusieurs heures, entraînant un effet de satiété.

Cependant, plusieurs expériences ont montré que l'effet de cette hormone sur la prise alimentaire dépend du sous-type des récepteurs activés. En effet, l'injection intracérebroventriculaire du peptide PYY 3-36 stimule la prise alimentaire ; et cet effet est réduit chez les souris déficientes en récepteurs Y1 et Y5 ; ceci explique un effet orexigène du

PYY 3-36 sur ces récepteurs. D'autre part, l'injection directe de PYY 3-36 au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus, là où les récepteurs Y2 sont fortement exprimés inhibe la prise alimentaire.

L'injection périphérique de PYY 3-36 chez l'homme augmente la dépense énergétique et l'oxydation des graisses, et diminue de ce fait l'adiposité. Chez l'animal, son administration continue entraine une perte de poids et de l'adiposité chez le rat et le singe à poids normal, ainsi que chez les rats obèses soumis à un régime riche en graisses.

Ces résultats éveillent l'intérêt du PYY3-36 comme un régulateur de poids corporel et en tant que traitement potentiel de l'obésité.

Concernant l'autre forme, l'injection du PYY 1-36 au niveau cérébral donne les mêmes résultats que pour PYY3-36. Au niveau périphérique, son action anorexigène est plus faible que celle du PYY 3-36. De plus, L'effet inhibiteur de la prise alimentaire du PYY1-36 est annulé chez les rats déficients en DP-IV (enzyme de conversion de PYY 1-36 en PYY 3-36). (Efthimia Karra 2009, Couturier 2008)

D'autre part, PYY 3-36 et les agonistes des récepteurs Y2 augmentent la sensibilité de l'insuline à des doses qui n'ont pas d'effet sur le poids corporel. Dans une autre expérience, son administration combinée à celle des antagonistes du récepteur cannabinoide 1, inhibe la prise alimentaire de façon plus importante que quand il est administré seul. Il y a également une synergie de l'effet inhibiteur du PYY 3-36 quand il est co-administré avec la leptine.

Il est important de signaler que PYY 3-36 agit également en limitant la transmission des neurones à GABA ayant une action inhibitrice sur les neurones anorexigènes POMC et augmente donc indirectement l'effet anorexigène de ces derniers.

De plus, l'administration de PYY3-36 diminue le taux plasmatique de ghréline qui est la seule hormone orexigène (Gourcerol et al 2006, Couturier 2008).

4.1.2.2.3.4. La cholécystokinine (CCK)

La CCK est sécrétée par les cellules neuro-endocrines de la muqueuse duodénale en présence de nutriments dans le tube digestif. Elle agit sur deux types de récepteurs : CCK-1 et CCK-2. Les récepteurs CCK-1 sont abondants au niveau de l'intestin et dans quelques régions discrètes du cerveau (NTS, l'area postrema et l'hypothalamus), les récepteurs CCK-2 sont exprimés au niveau du cortex cérébral, l'hypothalamus, le nerf vagal, la moelle épinière et la muqueuse gastrique.

La CCK est libéré de l'intestin grêle quand les nutriments arrivent au niveau du duodénum, et stimule les récepteurs CCK-1 au niveau des fibres sensorielles des afférences vagales qui transfèrent le signal de satiété au NTS dans le tronc cérébral. La lésion du nerf vague ou du NTS abolie l'effet satiétogène de la CCK, ceci montre leur rôle indispensable dans l'inhibition de la prise alimentaire sous l'effet de la CCK.

L'administration au niveau central de la CCK inhibe également la prise alimentaire en activant les récepteurs CCK-2 présents au niveau des noyaux ventromédian et paraventriculaire de l'hypothalamus.

Seuls les récepteurs CCK-2 et non CCK-1 sont exprimés au niveau du tissu adipeux, ce qui laisse penser qu'ils ont un rôle dans le métabolisme du tissu adipeux. En effet, une hyperphagie avec une augmentation du dépôt de graisses a été observé chez des souris déficientes en récepteurs CCK-2. Le rôle exact de ces récepteurs dans la régulation du tissu adipeux demeure peu compris (Couturier 2008, Kvido Smitka 2013**)**.

4.1.2.2.3.5. Les peptides de la famille du glucagon ou *glucagon-like-peptide* (GLP1 et 2)

Ces peptides synthétisés par les cellules L de la muqueuse intestinale sont anorexigènes, ils dérivent du précurseur du glucagon (proglucagon). On les retrouve également dans le cerveau, et leur administration centrale comme périphérique diminue la prise alimentaire (Couturier 2008).

Les études chez l'homme volontaire sain, chez les patients obèses et chez les diabétiques de type 2 (DT2) ont montré que la perfusion de GLP-1, ou l'administration d'un agoniste injectable du GLP-1, inhibait la prise alimentaire ; cette réponse est dose-dépendante et les études cliniques ont montré que la perte de poids entraînée par les agonistes du GLP-1 chez les DT2 se maintenait pendant des durées prolongées (> 1 an), (Lancet 2009).

Les taux circulants de GLP-1 sont habituellement diminués en cas d'obésité, ce qui a conduit à l'hypothèse que le GLP-1 pourrait être impliqué dans la pathogénie de l'obésité.

4.2. Régulation à long terme

Sur le long terme (plusieurs mois), malgré des apports alimentaires et des dépenses énergétiques variables au quotidien, le poids corporel reste pratiquement inchangé.

Ceci est lié à un système de régulation faisant intervenir les centres hypothalamiques qui reçoivent des signaux d'adiposité. En effet, selon les réserves énergétiques accumulées sous forme de graisses, la prise alimentaire est diminuée ou augmentée. Une molécule serait sécrétée au niveau du tissu adipeux et transmise aux centres hypothalamiques afin de maintenir le poids corporel et l'équilibre énergétique : la leptine.

L'insuline à côté de la leptine joue un rôle très important dans la régulation à long terme.

L'hypothèse de rétrocontrôle négatif classique assurant la régulation de la prise alimentaire à long terme a été émise pour la première fois par Kennedy en 1953.

Dans cette théorie adipostatique, ce sont des signaux inhibiteurs, reflétant l'importance des stocks énergétiques et nommés facteurs d'adiposité, qui agissent dans le cerveau par voie sanguine pour diminuer la prise alimentaire.

Cette théorie a été proposée à partir d'expériences de parabiose réalisées par Hervey en 1958 avec les souris obèses ob/ob et db/db (Albrieux 2010, Basdevant 2011).

4.2.1. Facteurs hormonaux impliqués dans la régulation à long terme

4.2.1.1. La leptine

L'existence potentielle d'une hormone synthétisée par le tissu adipeux et régulant la prise alimentaire est évoquée depuis longtemps, mais ce n'est que récemment et grâce à des techniques de biologie et de génétique moléculaire, que son existence a été prouvée.

Le gène ob a été isolé par clonage et code une protéine : la leptine (du grec *leptos* : mince).

Cette hormone de 167 acides aminés, appartenant à la famille des cytokines, est synthétisée principalement dans les adipocytes. Cependant, elle est également produite, en plus faible quantité, par le placenta et l'épithélium gastrique.

Les récepteurs à la leptine sont codés par le gène db et appartiennent à la famille de récepteurs de cytokines. Ces récepteurs ont été localisés sur les neurones orexigènes NPY/AgRP et anorexigènes POM/CART dans l'ARC et sur les neurones à MCH et à orexines dans le LH, ainsi que sur les neurones immunoréactifs à la sérotonine; suggérant que ces neurotransmetteurs sont des médiateurs de l'action de la leptine.

En effet, la leptine agit sur les neurones NPY/AgRP, y compris ceux exprimant le GABA, en diminuant la sécrétion de ces neuropeptides orexigènes, et limitant leur action inhibitrice sur les neurones POMC. De plus, la leptine active les neurones à POMC favorisant la libération de l'α-MSH.

La leptine est donc une hormone anorexigène qui agit principalement en inhibant les neurones NPY/AgRP et en activant de manière directe et indirecte les neurones POMC/CART.
La leptinémie baisse en cas d'amaigrissement et augmente dans le cas de certaines obésités.
On peut donc en déduire que sa concentration plasmatique est corrélée positivement à la masse adipeuse et à l'indice de masse corporelle chez l'homme. Il est également à noter que les taux plasmatiques de la leptine sont fortement réduits par le jeûne, avant même une perte de poids, tant dis que la prise alimentaire provoque une augmentation retardée et modérée de la leptine. Elle n'agit donc pas de manière directe à court terme mais permet une régulation à long terme en fonction de l'adiposité du sujet.
Cependant, elle modifie la réponse du cerveau face à la présence de signaux de la satiété à court terme. En effet, elle agit, par exemple au niveau du NTS où l'activation des neurones par la CCK est intensifiée en présence de leptine. La CCK et la leptine auraient donc une action synergique.
Le rôle de cette hormone dans le contrôle de la prise alimentaire, est d'informer le cerveau sur l'état des réserves énergétiques par l'intermédiaire de récepteurs hypothalamiques, et ainsi d'assurer une fonction « adipostatique ». Une mutation du gène ob est responsable de l'absence de leptine circulante et induit un phénotype hyperphagique chez les souris ob/ob. Une déficience en leptine chez l'homme se traduit également par une obésité massive. Inversement, l'administration chronique (périphérique ou intracérébro-ventriculaire) de leptine recombinante à des souris sauvages entraine une réduction de leur prise alimentaire et une augmentation de leur dépense énergétique, tant dis que chez des souris ob/ob, elle permet de normaliser leur poids en quelques semaines, en agissant sur le tissu adipeux et non sur la masse maigre.
Toutefois, il a été observé que pour arriver à une même action qui est l'épuisement des réserves adipeuses, il fallait administrer une dose de 500 ng/h par voie périphérique versus 3 ng/h par perfusion ICV. Cette différence de posologie nécessaire suggère que le système nerveux central est le site majeur d'action de la leptine.
Il est à noter que l'action de la leptine dépend d'autres substances. En effet, sa synthèse est stimulée par les glucocorticoïdes, l'insuline et le glucose et inhibée par les catécholamines.
En conclusion, la leptine exerce son action anorexigène à la fois en réduisant la prise alimentaire et en augmentant les dépenses énergétiques (Couturier 2008, Albrieux 2010, Kvido Smitka 2013).

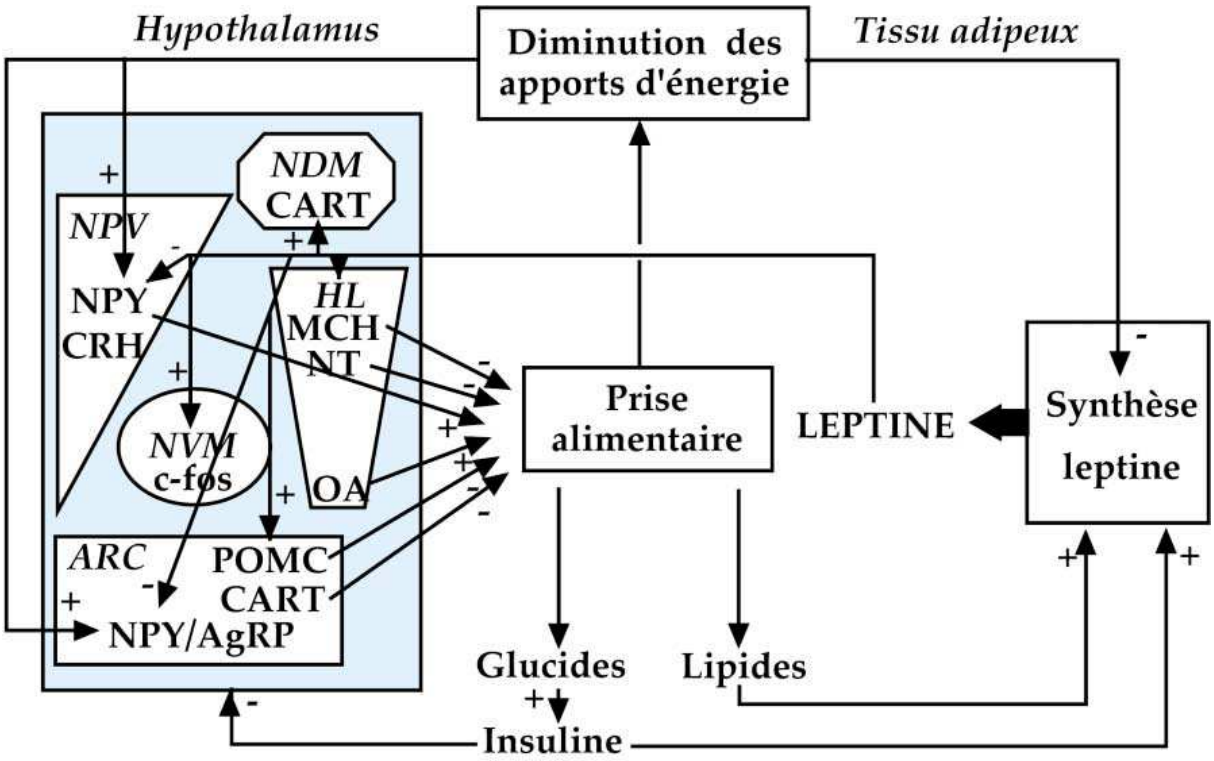


Figure 4 : schéma simplifié de la régulation neuropeptidergique du comportement alimentaire en liaison avec les hormones périphériques liées à la prise de nourriture. CRH : corticolibérine ; NT : neurotensine ; OA : orexine A. (Source : INSERM, 2000).

4.2.1.2. L'insuline

L'insuline est synthétisée par les cellules β-pancréatiques en cas d'hyperglycémie, notamment après un repas. Sa concentration varie également en fonction de l'adiposité de l'organisme. En effet, il a été démontré que l'insuline circule de façon proportionnelle à la graisse corporelle ; mais il a été observé que l'augmentation de l'insuline au niveau cérébral ne correspond pas forcément à l'augmentation post-prandiale de l'insuline au niveau plasmatique. Le taux cérébral de l'insuline est parfois même opposé au taux plasmatique.

Cela laisse penser que l'insuline cérébrale est plutôt produite par des tissus cérébraux spécifiques et non transportée du plasma au cerveau.

Son importante action anorexigène vient de sa fixation sur des récepteurs situés sur des neurones du noyau arqué de l'hypothalamus, elle agit en inhibant l'action orexigène des

neurones NPY et en augmentant l'expression de POMC. A l'inverse, le déficit en insuline active les neurones producteurs de NPY et inhibe l'expression de POMC et CART au niveau du noyau arqué.

D'autre part, il a été démontré que l'insuline accentue les effets satiétogènes de la CCK au niveau central. En plus de son action sur la prise alimentaire, l'insuline agirait sur la régulation du poids corporel. En effet, des expériences sur des rats et des babouins ont montré que la perfusion de l'insuline pendant une semaine au niveau de l'hypothalamus, entraine en plus de la diminution de la prise alimentaire, une perte du poids corporel avec le maintien de ce poids deux mois après l'arrêt de la perfusion (Couturier 2008, Nicolaidis, 2011).

Partie II : Glucomannane

I. Glucomannane : caractéristiques et origine

Caractéristiques

Le glucomannane (konjac mannane) est un type de fibre soluble dans l'eau. C'est un polysaccharide composé d'une chaîne linéaire de β-1 → 4 D-mannose et d'unités de D-glucose dans un rapport de 1,6:1 avec une petite quantité de ramification (8%) à travers β-liaisons (1 → 6)-glucosyle (**Figure 5**). Il est dérivé des racines tubéreuses de la plante konjac (Amorphophallus konjac). Le glucomannane est non digestible dans l'intestin grêle humain. Il a un poids moléculaire élevé (200-2000 kDa), et une viscosité élevée en solution aqueuse. Il est beaucoup utilisé dans l'industrie agro-alimentaire comme additif pour ses propriétés émulsifiantes et épaississantes, et est également consommée sous forme de compléments alimentaires (Katsuraya et al, 2003, document EFSA).

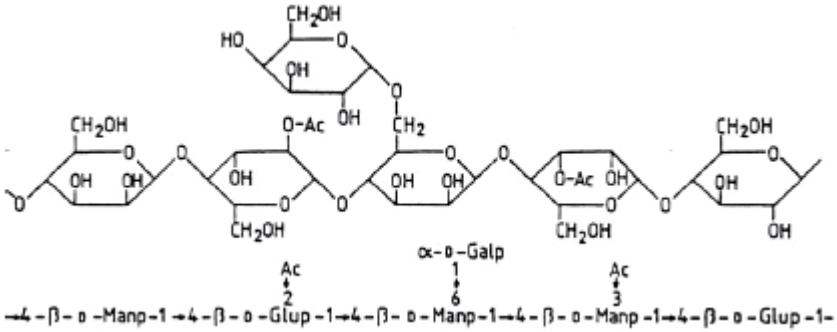


Figure 5 : représentation chimique du glucomannane [D. Lachenal]

Origine

Le glucomannane est un oligosaccharide extrait des racines **(Figure 6)** de la plante Konjac ou amorphophalus Konjac.

Le Konjac est un légume appartenant à la famille des araceaes (aracées) originaire de l'Asie du sud-est. Il pousse naturellement en forêt au Vietnam, en Chine, en Indonésie, Corée du Sud et au Japon.

Bien que répandu dans plusieurs pays asiatiques, ce légume est consommé et cuisiné principalement au Japon, où il est utilisé depuis des siècles. Il était principalement utilisé pour ses qualités « médicinales ». En effet, on lui attribuait plusieurs vertus, il serait efficace

comme traitement contre le diabète ou le cancer. Cette plante était appelée « langue du diable » à cause de sa forme particulière **(Figure 7)**. Ses racines, transformées en farine, sont utilisées pour créer le célèbre konnyaku (des nouilles de Konjac).



Figure 6 : racines tubéreuses de la plante konjac

(Source : http://www.lemondedukonjac.fr/konjac-definition/)



Figure 7 : plante konjac

(Source :http://fr.wikipedia.org/wiki/Amorphophallus_konjac)

Aujourd'hui, glucomannane est utilisé dans de nombreux compléments alimentaires sous forme de gélules. Il est reconnu pour de nombreuses qualités, et est considéré par certains comme un médicament faisant partie de la phytothérapie. De très faibles teneurs caloriques (10 à 15 calories aux 100g), le glucomannane est utilisé dans de nombreux régimes, et est conseillé notamment par le Dr Dukan pour son régime Dukan (1,2).

II. Effets du glucomannane :

2.1. Glucomannane et perte de poids

Afin d'évaluer l'effet du glucomannane sur la perte de poids chez l'homme, plusieurs études ont été réalisées chez différentes populations : sains obèses ou en surpoids, diabétiques obèses, personnes atteintes du syndrome métabolique. L'effet a été évalué chez des adultes des deux sexes, ainsi que chez des enfants. Le tableau I, présente un récapitulatif des études décrites ci-dessous.

Tableau I : tableau récapitulatif des études cliniques, évaluant l'effet du glucomannane dans la perte de poids.

Type d'étude	Sujets	Nombre de sujets/Sexe	Durée	Doses	Régime associé/ Activité physique	Effets	Bibliographie
Randomisée, DA, Contrôlée/Placebo	Obèses IMC	20	8 semaines	1g×3/j Avant repas	Non	Perte de poids significative	Walsh et al, 1984
Randomisée, DA, Contrôlée/Placebo	Obèses IMC : 25-30kg/m2	30 femmes	2 mois	1g×4/j Avant repas	Apport de 1200 kcal/j	Perte de poids significative	Cairela et Marchini, 1995
Randomisée, Contrôlée/Placebo	Sains en surpoids	176 (♂ et ♀)	5 semaines	1.24g/j (en 4 prises) Avant repas	Apport de 1200 kcal/j	Perte de poids significative	Birketvedt et al, 2005
	Obèses	50 (15♂, 35♀)	3 mois	4g/j (en 3 prises) Avant repas	♀ : 1000 kcal/j ♂ : 1300 kcal/j	Perte de poids significative	Vita et al, 1992
Bras parallèles, DA	En surpoids	30 hommes	12 semaines	3g/j Avant repas	Régime restreint en glucides	Perte de poids dans les 2 groupes	Wood et al, 2007
Croisée, randomisée, contrôlée	Syndrome de résistance à l'insuline (HTA modérée, pas de diabète)	11	8 semaines (avec 2 sem d'élimination)	0.5g/100kcal de l'apport journalier : 8-13g/j (biscuits test	Régime métaboliquement contrôlé	Pas de changements significatifs	Vuksan et al, 2000

Croisée, randomisée, contrôlée	Diabète type 2	11	8 semaines (avec 2 sem d'élimination)	0.5g/100kcal de l'apport journalier : 8-13g/j (biscuits test	Régime métaboliquement contrôlé	Pas de changements significatifs	Vuksan et al, 1999
Croisée, randomisée, DA	IMC : 25.5 + 3.2 kg/m2 Diabète Hypercholestérolémie	22 (12♀, 10♂)	8 semaines (pas de période d'élimination)	1.2g×3/j Avant repas		Pas de changements significatifs	Chen et al, 2003
Randomisée, DA, Contrôlée/Placebo	En surpoids	60 enfants (<15 ans)	2 mois	1g×2/j Avant repas	Non	Pas de changements significatifs	Vido et al, 1993

DA : double aveugle

Dans une étude clinique randomisée en double aveugle et contrôlée versus placebo, réalisée sur 20 sujets obèses, une perte de poids significative a été observée dans le groupe recevant du glucomannane (-5.5±1.5 kg) versus (1.5±1.5 kg) dans le groupe placebo.
La dose de glucomannane administrée est de 1 g avec 8 onces d'eau, trois fois par jour avant chaque repas pendant huit semaines. L'étude a été menée en respectant les habitudes alimentaires et les niveaux d'exercice physique habituels (Walsh et al. 1984).
Dans une étude similaire réalisée chez 30 femmes obèses (IMC = 25-30 kg/m^2), recevant pendant 2 mois 4 g/jour de glucomannane ou placebo, les auteurs observent également une perte de poids significative chez les femmes recevant le glucomannane. La dose de 4 g a été répartie en 4 fois par jour et administrée 30 à 60 mn avant les repas avec un ou deux verres d'eau. Un apport alimentaire de 1200 Kcal/j a été respecté (Cairella et Marchini, 1995).
Dans une autre étude réalisée pendant 5 semaines chez des sujets sains en surpoids, dans des conditions alimentaires similaires à la précédente, la perte de poids est significativement plus élevé dans le groupe du glucomannane (-3.8±0.9kg) que dans le groupe placebo (-2.5±0.5kg, $p < 0,01$). La dose utilisée dans cette étude était seulement 1.24 g/j répartie en trois fois et administré 15 mn avant chaque repas (Birketvedt et al, 2005, EFSA Journal 2010;8(10):1798).

Dans une autre étude réalisée pendant 3 mois chez 50 sujets obèses dont 15 hommes, soumis à un régime hypocalorique (1000 kcal / j ou 4200 kJ / j pour les femmes et 1300 kcal ou 5460 kJ / j pour les hommes) soit seul (groupe témoin), soit avec des suppléments de glucomannane (4g/ jour en trois doses administrées avant les repas avec 300 ml d'eau). Les auteurs ont rapporté une perte de poids supérieure dans le groupe de glucomannane par rapport au groupe témoin, à la fin de l'étude ($p < 0,02$). Les résultats sont exprimés en pourcentage du poids corporel initial, on note environ -25 % et 20% du poids corporel initial dans les groupes de glucomannane et contrôle respectivement (Vita et al, 1992, EFSA Journal 2010;8(10):1798).

En revanche, une étude réalisée par (Wood et al, 2007), en bras parallèles et en double aveugle chez 30 hommes en surpoids et obèses n'a montré aucune différence statistiquement significative dans les changements de poids corporel dans le groupe glucomannane et le groupe placebo. Il est à noter que ces hommes ont été soumis pendant 12 semaines à un régime restreint en glucides pour la perte de poids, et le groupe glucomannane recevait 3g/j de ce polysaccharide (EFSA Journal 2010;8(10):1798).

D’autre part, dans un essai en cross-over contrôlé et randomisé, 11 sujets modérément hypertendus, non diabétiques et présentant un syndrome de résistance à l'insuline ont consommé dans un ordre aléatoire des biscuits test avec soit du glucomannane (0,5 g de glucomannane par 100 kcal de l'apport alimentaire, soit 8-13 g par jour) soit des biscuits à base de fibres de son de blé (contrôle) pendant trois semaines séparées par une période d’élimination de 2 semaines (Vuksan et al, 2000). Aucune restriction alimentaire n’a été imposée dans cet essai. A l’issue de l’étude, aucune différence statistiquement significative dans les changements de poids corporel n’a été observée entre les deux groupes. Une autre étude des mêmes auteurs avec un design identique réalisée chez 11 sujets atteints de diabète de type 2, a donné les mêmes résultats (Vuksan et al, 1999). On note comme limite à ces études, le faible nombre de sujets inclus, la courte durée des essais, et le glucomannane n'a pas été donné comme pré-charge avant les repas, mais a été plutôt consommé avec les repas.

Une autre étude croisée, randomisée en double aveugle, a été réalisée chez des sujets diabétiques (22 sujets dont 12 femmes) avec des concentrations sanguines de cholestérol élevées. Les groupes recevaient soit du glucomannane à une dose de 3.6g/j administrés en trois fois une demi-heure avant les repas, soit un placebo (amidon), pendant 28 jours. Aucun effet sur le poids n’a été observé (Chen et al, 2003). Dans cette étude, on note la courte durée de l'étude et l'absence d'une période de sevrage. De plus, on note aussi comme limite, l’absence de régime alimentaire associé.

Glucomannane et perte de poids en pédiatrie

L'obésité infantile est devenue le trouble pédiatrique le plus fréquent dans le monde développé. Le traitement de l'obésité chez les enfants peut inclure des modifications du style de vie, la pharmacothérapie et des **suppléments de perte de poids**.

En effet, actuellement il y a très peu d’études évaluant l’utilisation du glucomannane dans la perte de poids chez les enfants en surpoids et obèses.

Néanmoins, une étude contrôlée, randomisée en double aveugle a été réalisée chez 60 enfants en surpoids âgés de moins de 15 ans (âge moyen 11,2 années). Le premier groupe (n=30) consommait 2 g quotidienne de glucomannane sous forme de capsules administrées avec deux verres d’eau une heure avant chaque repas, l’autre groupe (n=30) recevait un placebo, pendant 2 mois, dans le cadre d’un régime normocalorique.

Le pourcentage d'enfants en surpoids a sensiblement diminué au cours de l'étude, mais sans différence significative entre les deux groupes (Vido et al, 1993, EFSA Journal

2010;8(10):1798). On note ici que l'étude a été menée sans aucunes restrictions caloriques ni de modifications du mode de vie des participants

Ces données préliminaires suggèrent que l'utilisation de suppléments de fibres, tel que le glucomannane, permet une perte de poids plus importante chez les personnes introduisant des modifications dans leur mode de vie.

Il est à noter qu'aucune approche unique ne peut traiter avec succès l'obésité, et la modification du mode de vie reste actuellement le principal pilier de toute intervention visant à diminuer le poids corporel. Enfin, des études supplémentaires sont actuellement nécessaires pour tirer des conclusions quant à l'utilisation du glucomannane et d'autres suppléments de perte de poids en pédiatrie (Rogovik AL et al, 2010, Alex et al. 2009).

2.1.1. Mode d'action du glucomannane dans la perte de poids

Le glucomannane est une fibre alimentaire soluble dans l'eau, et son mode d'action pourrait être celui des fibres alimentaires solubles.

Les fibres alimentaires solubles ne sont pas digérées par les enzymes du tube digestif chez l'homme. Elles sont fermentées par la flore colique pour donner des acides gras à chaine courte et des gaz volatils. Elles sont très hydrophiles et forment des gels plus ou moins visqueux. Le mécanisme d'action des fibres peut être lié à ces deux propriétés : viscosité et fermentescibilité.

La viscosité est souvent considérée comme un facteur de première importance, étant donné que les fibres solubles forment une masse visqueuse lorsqu'elles sont hydratées, et cet «effet de masse» pourrait retarder la vidange gastrique, augmenter la distension de l'estomac et sont susceptibles de prolonger la phase intestinale de la digestion et l'absorption en raison de l'épaississement du contenu gastrique, ce qui entraîne un prolongement de la sensation de satiété (Keithley et Swanson, 2005). Le grand volume occupé par les fibres au niveau gastrique, ainsi que leur très faible densité énergétique sont à l'origine de leur propriété amincissante.

Des réactions hormonales comme la régulation de la glycémie pourraient également être impliquées, puisque le ralentissement de la vidange gastrique et de l'absorption d'énergie et de nutriments induit une réduction du taux de glucose postprandial (Delzenne et al. 2005).

En outre, la fermentescibilité des fibres alimentaires dans le côlon est de plus en plus souvent décrite comme un facteur important susceptible de générer des effets particuliers sur la satiété

et la glycémie grâce à la libération d'acides gras à chaîne courte (AGCC) tel que le propionate et le butyrate, et de peptides intestinaux comme le glucagon-like peptide-1 (Delzenne et al. 2005). Une étude récente a montré des résultats très intéressants. L'équipe de chercheurs s'est demandée si le mécanisme passant par la fermentescibilité des fibres était en rapport avec la capacité de l'intestin à produire du glucose, qu'il synthétise puis libère dans le sang entre les repas et au cours de la nuit. Ce sucre, détecté par le système nerveux présent dans les parois de la veine porte, permet de déclencher un certain nombre d'effets : diminution de la sensation de faim, augmentation de la dépense énergétique au repos, et enfin, diminution de la production de glucose par le foie.

Afin d'établir le lien entre fibres fermentescibles et production de glucose par l'intestin, les chercheurs ont soumis des rats et des souris à des régimes enrichis en fibres fermentescibles. Ils ont montré que l'intestin de ces rongeurs augmentait alors sa production de glucose en utilisant le propionate comme précurseur. Ils ont répété l'expérience avec des souris dont on a supprimé la capacité de leur intestin à produire du glucose. Aucun effet protecteur n'a alors été observé : ces souris ont grossi et sont devenues diabétiques comme les souris alimentées sans apport en fibres (De Vadder, 2014).

Ces travaux permettent de mettre en évidence l'importance de l'intestin dans la régulation du glucose dans l'organisme mais également le rôle de la flore intestinale qui, en fermentant les fibres alimentaires, offre à l'intestin les précurseurs pour produire ce glucose (propionate). Enfin, ils permettront de proposer de nouvelles recommandations nutritionnelles ou encore de mettre en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques pour prévenir ou soigner le diabète et l'obésité.

2.2. Glucomannane et cholestérol

De nombreuses études ont été menées afin d'évaluer l'effet du glucomannane sur le taux du cholestérol et du LDL-cholestérol.

Dans une étude randomisée de Zhang et al. (1990), sur 110 sujets âgés avec une hyperlipidémie, 66 personnes ont consommé des aliments riches en glucomannane à des doses de 5-10 g / j en plus de leur régime alimentaire habituel. Dans le groupe contrôle (n=44), les sujets ont gardé leur régime alimentaire habituel. La durée de l'étude était de 45 jours. Les concentrations de LDL-cholestérol mesurées à la fin de l'étude, montrent une diminution

significative (de l'ordre de 7 %) dans le groupe consommant du glucomannane par rapport aux témoins.

Une autre étude menée chez des sujets sains (Arvill et Bodin, 1995), avec une consommation quotidienne de 3.9 g de glucomannane (n=32) et d'un placebo dans le groupe contrôle (n=31). Une réduction de 10 % des concentrations de cholestérol total sérique et une diminution de 7 % des concentrations de LDL-cholestérol ont été constatées.

Dans l'étude de Vuksan et al (1999), 11 sujets diabétiques ont reçu 0,7 g/100 kcal (en moyenne 15 g/j) de glucomannane et la fibre de son de blé (contrôle) dans une comparaison transversale sur des périodes de 3 semaines avec une période de sevrage d'une semaine entre les deux. Au cours de la période de consommation du glucomannane, le ratio cholestérol total/ HDL-cholestérol a été significativement réduit par rapport à la période de contrôle (son de blé). Les concentrations sériques du cholestérol total, et du LDL-cholestérol ont semblé être diminuées au cours de la période de glucomannane de 11% et 7 %, respectivement, mais les changements n'étaient pas statistiquement significatives par rapport à la période contrôle, après ajustement de Bonferroni pour des comparaisons multiples.

Dans une deuxième étude, réalisée par le même groupe de chercheurs, dont le design a été précédemment décrit (Vuksan et al, 2000), le taux sérique du cholestérol total a été significativement réduit de 12,4%, et de 22% pour le LDL-cholestérol au cours de la période glucomannane par rapport à la période contrôle (son de blé).

Dans l'étude de Chen et al, (2003), décrite dans le chapitre « glucomannane et perte de poids », chez 22 sujets diabétiques de type 2 avec des concentrations sanguines élevées en cholestérol, sans traitement hypolipidémiant, leurs concentrations sériques en cholestérol total et en LDL-cholestérol, ont été significativement diminuées par rapport au placebo (11%, et 20% respectivement).

Une autre étude constituée de quatre phases de 21 jours, séparées par une phase de sevrage de 28 jours a été menée par Yoshida et al. (2006). Dans cette étude, ils ont évalué les effets de glucomannane, à la fois seul et en combinaison avec des stérols végétaux, chez des sujets ayant une hypercholestérolémie modérée et non diabétiques (n=18), chez des diabétiques de type 2 (n = 16), âgées de 38 à 74 ans. Les résultats ont montré une réduction significative de 9,5% du cholestérol total sérique et de 11% du LDL-cholestérol avec une consommation de 10 g/j de glucomannane (seul) par rapport au placebo.

Chez des sujets en surpoids et obèses (30 hommes), après 12 semaines de consommation soit du glucomannane (3g/j, n = 15) soit un placebo (n = 15) dans le cadre d'un régime faible en

glucides pour perdre du poids (Wood et al, 2007), les résultats ont montré une petite diminution significative de 4% du taux du cholestérol total et une importante réduction de 8% du taux du LDL-cholestérol dans le groupe de glucomannane en comparaison avec le placebo. Aucun effet significatif sur le taux du HDL-cholestérol total.

Une étude complémentaire, destinée à tester les effets de la consommation de glucomannane sur les lipides sériques avec ou sans exercice physique, a été réalisée chez 42 personnes sédentaires en surpoids (20 femmes et 22 hommes) (Kraemer et al, 2007). L'étude d'une durée de 8 semaines avec un groupe (10 femmes, 10 hommes) soumis à un programme d'exercice physique (1h, trois fois par semaine avec des exercices de résistance et d'endurance). Les deux groupes (avec exercice et sans exercice) recvaient 3g/j de glucomannane associé à un régime alimentaire sain. Les résultats montrent que l'exercice physique associé à un régime riche en glucomannane améliore considérablement les mesures du HDL-cholestérol, ainsi que le ratio cholestérol total /HDL-cholestérol.
Toutefois, on note que cette étude n'inclut pas de groupe contrôle (régime sans glucomannane). Aucune conclusion de ce fait ne peut être tirée de ce travail.

Chez les enfants, des études ont été également menées pour évaluer l'effet du glucomannane sur le taux du cholestérol
Dans l'étude de Martino et al (2005), 40 enfants de moins de 14 ans, hypercholestérolémiques, ont été soumis à un régime alimentaire pendant 8 semaines. Par la suite, ils ont été répartis de façon aléatoire pour consommer en plus du régime alimentaire, du glucomannane (2 g/j pour les enfants de moins de 6 ans, 3 g/j pour les enfants de plus de 6 ans) en gélules pendant 8 semaines. Le groupe contrôle n'a été soumis qu'au régime alimentaire). Le cholestérol total sérique et le LDL-cholestérol ont diminué de manière significative dans le groupe de glucomannane par rapport aux témoins au bout de 8 semaines d'étude. La diminution en pourcentage a montré une différence statistiquement significative entre les sexes. Des différences de baisses significatives ont été observées entre les enfants de sexe féminin et ceux du sexe masculin, respectivement (24 % vs 9 %) pour le cholestérol total et (30 % vs 9 %) pour LDL- cholestérol.
Cet effet, a été également rapporté par d'autres auteurs. En effet, une étude récente, randomisée en double aveugle contrôlée, réalisée chez 36 enfants âgés de 6 à 15 ans atteints de dyslipidémie primaire et recevant du glucomannane pendant 8 semaines, a montré une

baisse significative du taux du cholestérol total, du LDL cholestérol et des HDL non cholestérol comparé au groupe placebo. Pas de diminution significative des taux du HDL cholestérol, des triglycérides, de l'apolipoprotéine B, et de l'apolipoprotéine A1. Il a été remarqué que pour les paramètres cholestérol total et LDL cholestérol, une baisse significative n'est observée que chez les filles et non chez les garçons.
Il est à noter qu'aucun effet indésirable majeur lié au glucomannane n'a été observé. Seuls quelques patients ont présenté une gêne intestinale transitoire (Guardamagna et al, 2013).

2.2.1. Mode d'action du glucomannane dans l'amélioration du cholestérol

L'effet de différents types de fibres solubles dans l'eau, comme le glucomannane, sur le taux du cholestérol dans le sang dépend probablement de la viscosité, ce qui réduit la réabsorption des acides biliaires, augmente la synthèse des acides biliaires à partir de cholestérol, et réduit les concentrations de cholestérol circulant (LDL). Le glucomannane a une viscosité élevée et un haut poids moléculaire et les effets physiologiques semblent être similaires à d'autres types de fibres solubles dans l'eau à haute viscosité (Jenkins et al, 2000).

2.3. Réduction de la réponse glycémique post-prandiale

Un des effets revendiqués par les scientifiques pour les fibres alimentaires dont le glucomannane est la réduction de la glycémie postprandiale. Une étude clinique croisée randomisée, contrôlée par placebo (Magnati et al, 1984) a évalué les effets du glucomannane sur la réponse post-prandiale de la glycémie, lors d'un test de tolérance au glucose par voie orale (HGPO) avec 75 g de glucose chez 24 sujets normoglycémiques obèses (19 femmes).
Les résultats obtenus montrent que l'administration du glucomannane a conduit à une forte baisse des valeurs glycémiques moyennes (7 % à 12%). Les auteurs recommandent donc l'introduction des fibres alimentaires, en particulier du glucomannane dans l'alimentation, dans toutes les formes de dysmétabolisme, avec une intolérance au glucose.
Cependant, les données actuelles concernant l'effet du glucomannane sur les valeurs glycémiques post-prandiales restent très insuffisantes. On ne peut donc pas conclure quant à la relation de cause à effet entre la consommation du glucomannane et la diminution de la glycémie post-prandiale.

2.4. Maintien de la concentration normale de glucose dans le sang

Un autre effet revendiqué pour le glucomannane est le maintien de concentrations normales en glucose dans le sang.

Dans ce sens, des études cliniques ont été réalisées. Dans l'étude de Vuksan et al, (2000), précédemment décrite, réalisée chez 11 sujets modérément hypertendus, non diabétiques et présentant le syndrome de résistance à l'insuline, une diminution statistiquement significative de la concentration plasmatique de fructosamine (un marqueur de contrôle de la glycémie) a été observée avec le glucomannane par rapport à la période contrôle (fibres de son de blé). La différence entre les groupes était de 5,2 ± 1,4 %, $p < 0,002$. Les variations de la glycémie à jeun et les concentrations d'insuline n'étaient pas différentes entre les deux périodes.

On note la petite taille de l'échantillon qui est également très sélectionné. De plus, aucun élément de preuve pour un effet durable n'a été fourni.

2.5. Entretien de (jeûne) des concentrations sanguines normales de triglycérides

Plusieurs études sur l'homme ont été menées afin d'évaluer les effets de la prise de glucomannane sur les concentrations sanguines en triglycérides (Vuksan et al, 1999, 2000 ; Chen et al, 2003; Vido et al, 1993 ; Walsh et al, 1984 ; Vita et al, 1992 ; Wood et al, 2007). Les plans d'étude ont été décrits dans la section 3.1 (glucomannane et perte de poids). Seulement dans l'une des études (Vita et al, 1992), les auteurs ont rapporté une diminution significative des concentrations sanguines de triglycérides après la consommation de glucomannane par rapport au placebo à la fin d'une période de trois mois, alors que cinq études n'ont pas observé de différences entre les groupes, et une étude indique une augmentation significative dans le groupe de glucomannane après deux mois d'intervention (Vido et al, 1993).

2.6. Maintien de la fonction intestinale normale

Plusieurs essais cliniques ont été réalisés afin d'étudier l'effet du glucomannane sur la fonction intestinale.

Marzio et al. (1989) ont évalué le temps du transit, mesuré par le test respiratoire à l'hydrogène chez des patients constipés (n = 13) après l'ingestion de glucomannane (dose

quotidienne de 3 g) . On note le faible nombre de sujets dans l'étude et que la méthode utilisée pour évaluer le temps de transit présente plusieurs limites (Cummings et al, 2004).

Chez 93 patients atteints de constipation chronique, l'étude multicentrique, ouverte et non contrôlée (Passaretti et al, 1991) a été divisée en une phase initiale (traitement avec 1g de glucomannane trois fois par jour pendant 1 mois) et une phase d'entretien (1 g deux fois par jour pendant un mois). Les paramètres évalués dans cette étude sont le nombre de jours par semaine avec des selles et le nombre de lavements utilisés, ainsi que les symptômes abdominaux. Après un mois tous les paramètres évalués ont montré une amélioration statistiquement significative durable à travers le deuxième mois. Le glucomannane a été bien accepté et n'a entrainé aucun effet secondaire. Les auteurs concluent que compte tenu de son efficacité et sa tolérance, glucomannane peut être proposé comme un outil thérapeutique idéal dans le traitement des symptômes de constipation chronique. Toutefois, l'absence de contrôle remet en question la pertinence de l'étude et aucune conclusion ne peut être tirée de ce travail.

Dans l'étude en simple aveugle séquentiel de Chen et al. (2006), le glucomannane a été administré à raison de 4,5 g/j, comparé avec de l'amidon de maïs, chez huit sujets ayant un faible apport en fibres alimentaires (< 20 g / jour). La fréquence de défécations (nombre moyen / jour) a été de 1,1 ± 0,2 dans la période placebo et de 1,4 ± 0,2 dans la période glucomannane ($p < 0,05$). On note ici le petit nombre de sujets recrutés.

Deux études ont été réalisées avec les enfants constipés chroniques (Loening - Baucke et al, 2004, Staiano et al, 2000). Loening - Baucke et al (2004) ont évalué dans un essai en double aveugle, randomisé, en cross-over l'effet du glucomannane (100 mg / kg de poids corporel, maximum 5 g/jour) sur la fréquence des selles dans un groupe d'enfants souffrant de constipation chronique.

Sur les 46 enfants recrutés, seulement 31 enfants ont terminés l'étude (16 garçons et 15 filles). Tous les enfants avaient une constipation fonctionnelle chronique et 18 d'entre eux souffraient en plus d'une encoprésie.

Pas d'effets secondaires significatifs ont été signalés au cours de chaque période de traitement de 4 semaines. Significativement, moins d'enfants se sont plaints de douleurs abdominales et d'autres enfants ont été traités avec succès avec la fibre glucomannane (45 %) par rapport au placebo (13%).

De cette étude, les auteurs concluent que la fibre du glucomannane est bénéfique dans le traitement de la constipation, avec et sans encoprésie chez les enfants, et recommandent de ce fait l'introduction de cette fibre dans l'alimentation des enfants constipés.

Dans une autre étude, le glucomannane a été évalué chez un groupe d'enfants avec de graves lésions cérébrales et souffrant d'une constipation chronique (Staiano et al, 2000).
L'essai a été réalisé en double aveugle chez 20 enfants assignés au hasard à un traitement, soit du glucomannane (n = 10) soit un placebo (n = 10) pendant 12 semaines.
Les habitudes de selles, le temps du transit gastro-intestinal total ou segmentaire, et la motilité ano-rectale ont été évalués chez tous les enfants avant et après la période de traitement. Les résultats montrent que le glucomannane augmente de façon significative (P < 0,01) la fréquence des selles, alors que l'effet du placebo n'était pas significatif. L'utilisation de laxatif ou de suppositoire a été réduite de manière significative P < 0,01) par le glucomannane, mais n'a pas été affectée par le placebo. Les scores cliniques de la consistance des selles ont été significativement améliorés et des épisodes de défécation douloureuse par semaine ont été considérablement réduits par le glucomannane (P < 0,0), versus placebo. Toutefois, ni le glucomannane, ni le placebo n'ont un effet mesurable sur temps de transit le total et segmentaire.Les auteurs concluent que chez les enfants ayant une déficience neurologique, le glucomannane améliore la fréquence des selles, mais n'a aucun effet sur la motilité du côlon.
Cependant, les enfants avec de graves lésions cérébrales ne peuvent être représentatifs de la population générale à l'égard du système nerveux autonome et donc de la fonction intestinale. De plus, les résultats obtenus dans cette étude ne peuvent être extrapolés à la population générale en ce qui concerne la fonction intestinale normale.

2.7. Diminution des micro-organismes gastro-intestinaux potentiellement pathogènes

Les scientifiques revendiquent dans certains essais cliniques et précliniques, l'effet du glucomannane dans la diminution des micro-organismes gastro-intestinaux potentiellement pathogènes. Cependant, toutes les études réalisées chez l'homme ne sont pas liés à l'effet allégué, mais aux critères d'évaluations (par exemple, le volume des selles, le temps de transit intestinal, le confort abdominal, le nombre de lactobacilles et bifidobactéries) (EFSA 2010).
Il est donc impossible d'attribuer cet effet revendiqué au glucomannane.

III. Conclusions EFSA sur les effets attribués au glucomannane

Un avis scientifique publié par l'EFSA *(European Food Safety Authority*), le 9 décembre 2010, sur la justification des allégations de santé liées à konjac mannane (glucomannane) et la réduction du poids corporel, la réduction des réponses glycémiques post-prandiales, l'entretien des concentrations sanguines normales en glucose, l'entretien (jeûne) des concentrations sanguines normales en triglycérides, le maintien de concentrations sanguines normales en cholestérol, le maintien d'une fonction intestinale normale, et la diminution d'agents pathogènes potentiels et les micro-organismes gastro-intestinaux.

3.1. Perte du poids et contribution à la perte du poids :

Pertinence de l'effet revendiqué :

Les effets allégués sont «la gestion du poids» et «contribution à la gestion du poids». Le groupe d'experts considère que la population cible sont les personnes en surpoids. Dans le contexte des formulations proposées, le groupe suppose que les effets revendiqués se réfèrent à la réduction du poids corporel. La perte de poids chez les sujets obèses, même sans atteindre un poids corporel normal, est considérée comme un effet physiologique bénéfique. **Le Comité estime que la réduction du poids du corps est un effet physiologique bénéfique pour les personnes en surpoids.**

Evaluation des données scientifiques fournies

Après étude des données fournies à l'EFSA concernant l'effet revendiqué, le comité note qu'aucune étude à long terme (> 3 mois) sur les effets du glucomannane sur le poids corporel n'est disponible. Le Groupe spécial note également que le glucomannane est un type de fibre soluble qui forme une masse visqueuse, gel dans l'estomac lorsqu'il est hydraté, et que cet «effet de masse» pourrait retarder la vidange gastrique et induire la satiété conduisant à une diminution de la consommation d'énergie ultérieure (Keithley et Swanson, 2005). En appréciation de la preuve , le comité a tenu compte du fait que la plupart des études cliniques, avec une taille de l'échantillon et une durée adéquates, ont trouvé un effet statistiquement significatif du glucomannane sur la perte de poids dans le cadre d'un régime hypocalorique,

lorsqu'il est administré comme une pré-charge avant les repas, et que le mécanisme par lequel le glucomannane pourrait exercer l'effet allégué est établi. Une relation de cause à effet a été donc établie entre la consommation du glucomannane et la réduction du poids corporel dans le cadre d'un régime hypocalorique.

Conclusions

Les conclusions de cet avis scientifique sur l'effet du glucomannane sur la perte de poids sont les suivantes :

- Les effets allégués sont «la gestion du poids» et «la contribution à la gestion du poids». La population cible est supposée être les sujets en surpoids. La réduction de poids est un effet physiologique bénéfique pour les individus en surpoids.
- Une relation de cause à effet a été établie entre la consommation de glucomannane et la perte du poids corporel.
- Le texte qui suit présente les preuves scientifiques: "glucomannane contribue à la réduction du poids corporel dans le cadre d'un régime hypocalorique".
- Afin d'obtenir l'effet revendiqué, le glucomannane doit être consommée au moins à raison de 3g par jour en trois doses d'au moins 1 g chacune, avec 1-2 verres d'eau avant les repas, dans le cadre d'un régime hypocalorique. La population cible sont les adultes en surpoids.

3.2. Réduction de la réponse glycémique post-prandiale

Pertinence de l'effet revendiqué :

L'effet allégué est la «réduction de la réponse glycémique». Le comité considère que la population cible sont les individus prêts à réduire leurs réponses glycémiques post-prandiales. Dans le contexte des formulations proposées, le groupe suppose que l'effet revendiqué se réfère à la réduction de la réponse glycémique postprandiale. Glycémie postprandiale est interprété comme l'élévation des concentrations de glucose sanguin après consommation d'un aliment et/ u d'un repas. Il s'agit d'une réponse physiologique normale qui varie en amplitude et en durée et peut être influencée par la nature chimique et physique de l'aliment ou du repas consommé, ainsi que par des facteurs individuels (Venn et Green, 2007). Les données fournies ne permettent pas d'établir que la diminution de réponse glycémique post-prandiale chez les sujets ayant une tolérance normale au glucose soit un effet physiologique bénéfique.

Cependant, il peut être bénéfique pour les sujets présentant une altération de la tolérance au glucose tant que les réponses insulinémiques postprandiales ne sont pas disproportionnellement augmentées. La tolérance au glucose et l'hyperinsulinémie sont fréquentes dans la population générale d'adultes. **Le Comité estime que la réduction de la réponse glycémique post-prandiale peut être un effet physiologique bénéfique**.

Evaluation des données scientifiques fournies

Les données fournies concernant l'effet revendiqué sont très insuffisantes. Le comité estime de ce fait, qu'aucune conclusion ne peut être tirée pour la justification scientifique de l'effet revendiqué. La Commission conclut que la relation de cause à effet n'a pas été établie entre la consommation du glucomannane et la réduction de la réponse glycémique post-prandiale.

Conclusions

- L'effet allégué est la «réduction de la réponse glycémique». La population cible est supposé être des individus prêts à réduire leurs réponses glycémiques post-prandiales.
- La réduction de la réponse glycémique postprandiale peut être un effet physiologique bénéfique.
- Une relation de cause à effet n'a pas été établie entre la consommation du glucomannane et la réduction de la réponse glycémique post-prandiale.

3.3. Maintien de la concentration normale de glucose dans le sang

Pertinence de l'effet revendiqué :

Les effets réclamés sont "le contrôle glycémique» et «la contribution au maintien d'un bon niveau de glycémie». Le Groupe considère que la population cible est la population générale. Dans le cadre des propositions de rédaction, le comité considère que les effets allégués se réfèrent à l'entretien à long terme ou à l'obtention de concentrations normales de glucose dans le sang. **Le Comité estime que le maintien à long terme des concentrations normales de glucose dans le sang est un effet physiologique bénéfique.**

Evaluation des données scientifiques fournies

Parmi les 18 références présentées pour justifier l'effet revendiqué, le comité a estimé qu'une seule étude clinique était pertinente par rapport à l'effet allégué (Vuksan et al, 2000).

Cependant, le comité note la courte durée de l'étude ainsi que la petite taille de l'échantillon très sélectionné (non représentatif de la population). De plus, aucun élément de preuve sur la durabilité de l'effet n'a été fourni. La Commission conclut que la relation de cause à effet n'a pas été établie entre la consommation de glucomannane et le maintien des concentrations normales de glucose dans le sang.

Conclusions

- Les effets revendiqués sont "le contrôle glycémique» et «la contribution au maintien d'un bon niveau de glycémie». La population cible est supposée être la population générale. Le maintien à long terme des concentrations normales de glucose dans le sang est un effet physiologique bénéfique.
- Une relation de cause à effet n'a pas été établie entre la consommation du glucomannane et le maintien de concentrations normales de glucose dans le sang.

3.4. Maintien de concentrations sanguines normales (jeûne) de triglycérides

Pertinence de l'effet revendiqué :

L'effet allégué est «l'aide au maintien de niveaux de lipides physiologiques dans le sang». Le comité considère que la population cible est la population générale. Dans le contexte des formulations proposées, le groupe suppose que l'effet revendiqué se réfère au maintien de concentrations sanguines normales en triglycérides à jeun. Les triglycérides dans le plasma sont soit dérivées de graisses alimentaires ou synthétisées dans le corps à partir d'autres sources d'énergie telles que les carbohydrates. Dans des conditions de jeûne, les triglycérides sériques sont principalement transportés dans les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) synthétisés dans le foie. L'apport en calories en excès avec un repas est converti en triglycérides et transporté vers le tissu adipeux pour le stockage. Des hormones régulent la libération des triglycérides du tissu adipeux afin de répondre aux besoins énergétiques entre les repas. Les valeurs normales pour les concentrations sanguines de triglycérides ont été définies. **Le Groupe considère que le maintien de concentrations sanguines normales en triglycérides à jeun, peut être un effet physiologique bénéfique.**

Evaluation des données scientifiques fournies

En évaluant les preuves fournies, le comité a tenu compte du fait que seulement dans une sur sept études présentées, il y a une diminution significative des concentrations plasmatiques de triglycérides après la consommation de glucomannane (Vido et al, 1993). La Commission conclut que la relation de cause à effet n'a pas été établie entre la consommation de glucomannane et le maintien e (jeûne) de concentrations sanguines normales en triglycérides.

Conclusions

- L'effet allégué est «l'aide au maintien de niveaux physiologiques de lipides dans le sang". La population cible est supposée être la population générale. Le maintien (jeûne) de concentrations sanguines normales de triglycérides peut être un effet physiologique bénéfique.
- Une relation de cause à effet n'a pas été établie entre la consommation du glucomannane et le maintien de (jeûne) concentrations sanguines normales en triglycérides.

3.5. Maintien de la fonction intestinale normale

Pertinence de l'effet revendiqué :

Les effets réclamés sont "les fonctions intestinales», «la santé intestinale/ fonction intestinale» et «fonction intestinale / fonction colique". Le comité considère que la population cible est la population générale. Dans le cadre des propositions de rédaction, le groupe considère que les effets allégués se rapportent au maintien de la fonction intestinale normale en favorisant la régularité intestinale et la réduction du temps de transit intestinal. Les changements dans les habitudes de défécation, par exemple la réduction du temps du transit intestinal et l'augmentation de la fréquence des selles, peuvent être considérés comme l'entretien de la fonction intestinale normale. **Il considère que le maintien de la fonction intestinale normale dans le contexte de la réduction du temps de transit intestinal et l'augmentation de la fréquence des selles, sans pour autant être excessive, pourrait être un effet physiologique bénéfique.**

Evaluation des données scientifiques fournies

Parmi les références fournies pour la justification scientifique de l'allégation, cinq études cliniques, trois études sur les animaux et plusieurs examens et des manuels. Dans les cinq études sur l'homme, une préparation commerciale à base de glucomannane a été étudiée.

Le comité note qu'aucunes conclusions ne peuvent être tirées des études fournies pour la justification scientifique de l'effet revendiqué. La Commission conclut que la relation de cause à effet n'a pas été établie entre la consommation du glucomannane et le maintien de la fonction intestinale normale.

Conclusions

- Les effets réclamés sont "les fonctions intestinales», «la fonction intestinale santé / « fonction intestinale » et «fonction intestinale / la fonction colique". La population cible est supposée être la population générale. Le maintien de la fonction intestinale normale dans le contexte de la réduction du temps de transit intestinal et une augmentation de la fréquence des selles sans être excessive, pourrait être un effet physiologique bénéfique.
- Une relation de cause à effet n'a pas été établie entre la consommation de glucomannane et le maintien de la fonction intestinale normale.

3.6. Diminution des micro-organismes gastro-intestinaux potentiellement pathogènes

Pertinence de l'effet revendiqué :

L'effet allégué est «l'action prébiotique / l'action bifidogène". Le Groupe considère que la population cible est la population générale. Dans le cadre de la formulation proposée, le comité considère que l'effet allégué se réfère à la capacité du glucomannane à augmenter le nombre de bactéries considérées comme bénéfiques. Le nombre / proportions de groupes bactériens qui constitueraient une flore intestinale et colique "bénéfique" n'ont pas été établies. L'augmentation du nombre de n'importe quel groupe de micro-organismes, y compris les bifidobactéries, n'est pas en elle-même considérée comme un effet physiologique bénéfique. Le Groupe estime que les preuves fournies ne permettent pas d'établir que l'augmentation du nombre de micro-organismes gastro-intestinaux est un effet physiologique bénéfique. **Le Groupe considère que la diminution des micro-organismes gastro-intestinaux potentiellement pathogènes pourrait être un effet physiologique bénéfique.**

Evaluation des données scientifiques fournies

Parmi les 23 références fournies pour la justification scientifique de l'allégation, cinq études cliniques, deux études sur les animaux, sept avis et neuf manuels ou ligne directives.

Les études sur l'homme ne sont pas liées à l'effet allégué, mais aux critères d'évaluation (par exemple, le volume des selles, le temps de transit intestinal, le confort abdominal, le nombre de lactobacilles et bifidobactéries). Le Groupe estime qu'aucune conclusion ne peut être tirée de ces références pour la justification scientifique de l'effet revendiqué.

La Commission conclut que la relation de cause à effet n'a pas été établie entre la consommation de glucomannane et la diminution des micro-organismes gastro-intestinaux potentiellement pathogènes.

Conclusions

- L'effet allégué est «l'action prébiotique /l'action bifidogène". La population cible est supposée être la population générale. La diminution de microorganismes gastro-intestinaux susceptibles d'être pathogènes pourrait être un effet physiologique bénéfique.
- Une relation de cause à effet n'a pas été établie entre la consommation de glucomannane et la diminution des micro-organismes gastro-intestinaux potentiellement pathogènes.

3.7. Maintien de concentrations sanguines normales en cholestérol

Une allégation au glucomannane est le maintien de concentrations sanguines normales en cholestérol a déjà été évaluée avec une issue favorable dans un avis scientifique de l'EFSA, publié en 2009 (EFSA Journal 2009; 7(9):1258).

Pertinence de l'effet revendiqué :

Les effets réclamés sont "cholestérol" et "taux de cholestérol". Le comité considère que la population cible est la population générale.

Dans le cadre de la formulation proposée, le comité note que l'effet allégué concerne le maintien de concentrations sanguines normales de cholestérol. Les lipoprotéines de basse densité (LDL) transportent le cholestérol du foie vers les tissus périphériques, y compris les artères. LDL-cholestérol, par convention> 160mg/dL, peut compromettre le fonctionnement normal des artères. Le Groupe spécial considère que le maintien de concentrations normales de cholestérol dans le sang est bénéfique pour la santé humaine.

Evaluation des données scientifiques fournies

En appréciation des preuves proposées, le comité a tenu compte du fait qu'un effet statistiquement significatif sur le taux du cholestérol total et celui du LDL-cholestérol n'a pas été observé suite à la consommation de glucomannane dans toutes les études , que la réduction des concentrations du cholestérol total et/ou du LDL-cholestérol n'a pas toujours conduit à une réduction significative du ratio cholestérol total / HDL-cholestérol , que la grande majorité de ces études avait des échantillons de petite taille, et qu'aucune relation dose-réponse claire n'a été établie entre la consommation de glucomannane et l'effet allégué. Toutefois, le Comité estime que la plupart des études ont montré un effet conforme à la réduction des concentrations sériques du cholestérol total et du LDL-cholestérol à des doses d'environ 4g / j de glucomannane , que l'effet a été observé non seulement chez les sujets hypercholestérolémiques , mais aussi chez les personnes normocholestérolémiques , et que les mécanismes par lesquels la consommation de l'aliment peut exercer l'effet allégué (de plausibilité biologique) sont établis. La Commission conclut que la relation de cause à effet a été établie entre la consommation de glucomannane et la réduction des concentrations de cholestérol sanguin

Conclusions

Sur la base des données présentées, la Commission conclut que:

- Le constituant alimentaire, le glucomannane, qui fait l'objet de l'allégation de santé, est suffisamment caractérisé.
- Les effets réclamés sont "cholestérol" et "taux de cholestérol". La population cible est supposée être la population générale.
- Le maintien de concentrations sanguines normales en cholestérol est bénéfique pour la santé humaine.
- Une relation de cause à effet a été établie entre la consommation de glucomannane et la réduction des concentrations de cholestérol dans le sang.
- Le texte qui suit présente les preuves scientifiques: "La consommation régulière de glucomannane permet de maintenir des concentrations normales de cholestérol dans le sang".
- Afin de porter l'allégation, un aliment doit fournir au moins 4 g/j de glucomannane en une ou plusieurs portions. La population cible est la population générale.

IV. Compléments alimentaires commercialisés à base de glucomannane

La liste ci-dessous est non exhaustive des produits retrouvés sur le marché à base de glucomannane.

KONJAC, du laboratoire DIETI Natura.

KONJAC Dukan.

KONJAC, du laboratoire Arkogélules

KONJAC, du laboratoire Naturland.

KONJAC, du laboratoire Labophyto.

Konjac, DJFORM.

Konjac Sculting Act, Sid Nutrition.

Dulcofibre, du laboratoire Boehringer Ingelheim.

Ces produits existent sur le marché avec différents dosages allant de 100 mg à 500 mg. La dose efficace de 3g/j en trois prises pour la perte de poids, pourra orienter le pharmacien d'officine dans le choix du produit à conseiller à son patient.

Conclusion

A l'heure actuelle, parmi tous les effets attribués au glucomannane, seuls deux effets sont scientifiquement prouvés. En effet, le glucomannane, utilisé selon certaines conditions, a un effet certain sur la perte de poids corporel chez les personnes adultes en surpoids et obèses, dans le cadre d'un régime hypocalorique. Une dose quotidienne minimale de 3g, répartie en trois fois avant les repas, administrée avec beaucoup d'eau (1 à 2 verres pour chaque prise), permet la réduction du poids corporel après quelques semaines d'utilisation.

Le mode d'action du glucomannane sur la perte de poids corporel est basé sur ses deux propriétés : viscosité et fermentescibilité. En effet, cette fibre soluble, forme une masse visqueuse, un gel dans l'estomac lorsqu'elle est hydratée. Cet «effet de masse» pourrait retarder la vidange gastrique et induire la satiété conduisant à une diminution de la consommation d'énergie ultérieure. La fermentescibilité du glucomannane aurait un rôle dans la régulation de la glycémie post-prandiale. La fermentation du glucomannanee par la flore colique conduit à la formation d'AGCC (propionate et butyrate) qui eux jouent le rôle de précurseurs dans la néoglucogenèse. Le glucose synthétisé au niveau de l'intestin est détecté au niveau central, conduisant ainsi à la diminution de la sensation de faim, l'augmentation de la dépense énergétique au repos, et enfin, la diminution de la production de glucose par le foie. Le glucomannane par sa propriété de se fermenter par la flore colique, aurait un rôle dans la régulation du glucose de l'organisme et aurait de ce fait un effet dans la lutte contre le diabète et l'obésité.

Le deuxième effet prouvé est la diminution du taux sérique du cholestérol total, du LDL-cholestérol (mauvais cholestérol) ainsi que la réduction du ratio cholestérol total/HDL cholestérol.

Une consommation journalière de 4g en une seule prise ou en plusieurs portions, est la dose minimale requise pour aboutir à des diminutions significatives du taux du cholestérol chez des personnes hypercholestérolémiques, mais également normocholestérolémiques.

Le mécanisme permettant l'obtention d'un tel effet dépend probablement de la viscosité et de la solubilité du glucomannane dans l'eau. Ces propriétés permettent la réduction de la réabsorption des acides biliaires, et par conséquent l'augmentation de la synthèse des acides biliaires à partir de cholestérol, ainsi que la réduction des concentrations de cholestérol circulant (LDL).

Partie III : Acide linoléique conjugué (CLA : *Conjugated Linoleic Acid*)

I. Caractéristiques et origine du CLA

L'acide linoléique conjugué (CLA) désigne un groupe d'isomères de position et géométriques de l'acide octadécadiénoïque ou l'acide linoléique (Figure 8). Il s'agit d'un acide gras essentiel polyinsaturé possédant 18 carbones et deux doubles liaisons. Selon la nomenclature oméga, une des doubles liaisons est située au niveau du carbone 6 (oméga-6). Le CLA est d'origine naturelle, on le retrouve dans les viandes de ruminants (bœuf et agneau) et les produits laitiers (lait et fromage). La flore gastro-intestinale des animaux ruminants peut convertir l'acide linoléique en différentes isoformes de CLA par biohydrogénation. Ce procédé modifie la position et la configuration des doubles liaisons, ce qui entraîne une liaison simple entre l'une ou l'autre des deux doubles liaisons, et donne les isomères cis-9, trans-11 (c9, t11) ou trans-10, cis-12 (t10, c12) de l'acide linoléique (Figure 9).

En plus de son origine naturelle, il existe des préparations commerciales de CLA, qui sont fabriquées à partir de l'acide linoléique d'huiles de carthame ou de tournesol dans des conditions alcalines. Ce type de traitement conduit à un mélange de CLA contenant environ 40% de l'isomère c9, t11 et 44% de l'isomère t10, c12.

Les préparations commerciales contiennent aussi environ 4% à 10% des isomères trans-9, trans-11 et trans-10, trans-12, ainsi que des traces d'autres isomères.

L'isomère c9, t11, aussi appelé acide ruménique, est la forme prédominante de CLA dans les aliments naturels. Il représente environ 90 % de CLA trouvé dans les viandes de ruminants et de produits laitiers, tandis que l'isomère t10, c12 représente les 10% restants. Bien que plusieurs autres isoformes de CLA ont été identifiés (trans-9, trans-11 ; cis-9, cis-11 ; trans-10, trans-12 et cis-10, cis-12), les isomères c9, t11 et t10, c12 semblent être les plus biologiquement actifs.

La proportion de CLA varie de 0,34 % à 1,07 % du total des lipides dans les produits laitiers, et de 0,12 % à 0,68 % de la teneur totale en graisse des produits bruts ou transformés de bœuf. Cependant, la teneur en CLA des aliments dépend de plusieurs facteurs, y compris la saison et la race de l'animal, l'état nutritionnel et l'âge. La consommation quotidienne moyenne de CLA est d'environ 152 mg à 212 mg pour les femmes et les hommes non-végétariens,

respectivement, et les niveaux sériques humains vont de 10 pmol/L à 70 pmol/L (Kennedy et al, 2010, Jeukendrup et Randell, 2011).

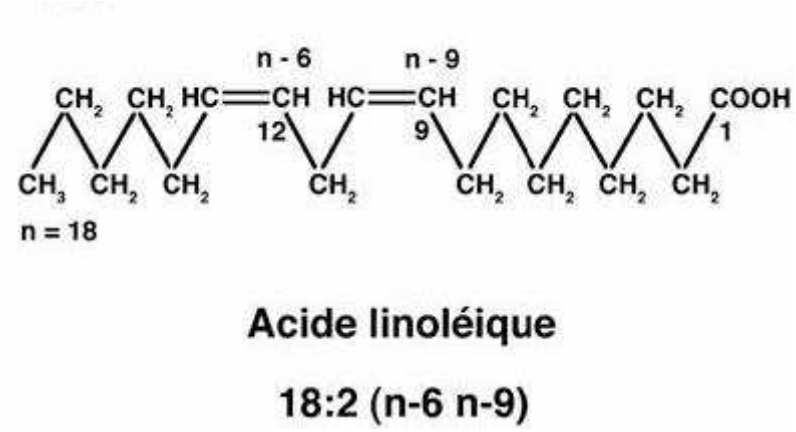


Figure 8 : structure moléculaire de l'acide linoléique.

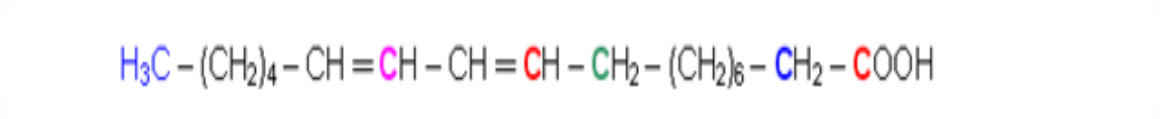


Figure 9 : structure moléculaire de l'isomère t10, c12 de CLA.

II. Effets du CLA

2.1. Effet sur le poids corporel et sur la composition corporelle (masse grasse, masse maigre,…)

L'effet de CLA dans la perte de poids et dans l'amélioration de la composition corporelle, a été largement démonté chez l'animal. Chez l'homme, plusieurs études ont été menées afin d'évaluer les effets des isomères de CLA sur ces différents paramètres. Plusieurs de ces études, ont utilisé la technique d'absorptiométrie à rayons X en double énergie (DXA), pour mesurer les modifications de la composition corporelle. D'autres techniques telles que la bioimpédance et la mesure de l'épaisseur du pli cutané, ont été également utilisées. Le tableau 2 résume les études décrites ci-dessous.

Tableau II : tableau récapitulatif des études évaluant l'effet de CLA sur la perte de poids et la composition corporelle.

Type d'étude	Sujets	Nb de sujets	Durée	Doses	CLA (type, forme)	Régime associé/ Activité physique	Effets	Bibliographie
Randomise, DA, contrôlée	Sains en surpoids IMC : 25-30 kg/m2	40	6 mois	3.2g/j	Mélange d'isomères	Non	Réduction de graisse* Pas de prise de poids pendant la saison des vacances	Watras et al, 2007
Randomise, DA, contrôlée	Sains, obèses ou en surpoids	118 (♂ et ♀)	6 mois	4g×3/j	Mélange d'isomères	Non	Réduction de graisse* Augmentation de la masse maigre Rapport taille/hanche diminué	Gaullier et al, 2007
Randomise, DA, contrôlée	Obèses ou en surpoids IMC : 25-35 kg/m2	60	12 sem	1.7, 3.4, 5.1 ou 6.8g/j	Mélange d'isomères	Non	Réduction de graisse* Pas d'effets sur masse maigre et ICM	Blankson et al, 2000
Randomise, DA, contrôlée	Sains	53 (♂ et ♀)	12 sem	4.2g/j	Mélange d'isomères	Non	Réduction de graisse Pas d'effets sur le poids et l'IMC	Smedman et Vessby, 2001
Randomise, DA, contrôlée		22	8 sem	0.7g/j (4 sem) 1.4g/j (4 sem)	Mélange d'isomères	Non	Réduction de graisse	Mougios et al, 2001

Randomise, DA, contrôlée	Sujets chinois IMC : 24-35 kg/m2	63	12 sem	1.7g×2/j	Mélange d'isomères	Non	Diminution poids, IMC* Diminution graisse Diminution rapport taille/hanche	Chen et al, 2012
Croisée, randomise, contrôlée		76	7 sem	5g/j	Mélange d'isomères	Exercice physique de résistance (3j/sem)	Réduction de graisse Augmentation de la masse maigre	Pinkoski et al, 2006
Randomisée	Sains en surpoids	81 (♂ et ♀)	18 sem	- 1.5 ou 3g/j (c9, t11) - 1.5 ou 3g/j (t10, c12)	Isomères isolés Triglycérides Lait enrichi	Non	Aucun changement significatif*	Malpuech et Brugère, 2004
Croisée, randomise, DA, contrôlée	Sains obèses, sédentaires	16 ♀	45 j	2.1g/j	Mélange d'isomères	Non	Pas d'effets sur le poids et la composition corporelle***	Petridou et al, 2003
Randomise, DA, contrôlée	Sains non fumeurs IMC>27	40 ♂	12 sem	4.5g/j	Mélange d'isomères	Non	Diminution modeste de l'IMC et de la masse de graisse***, **, **** Altération de la fonction endothéliale^{+}	Taylor et al, 2006

Randomise, DA, contrôlée	Non obèses	62 (♂ et ♀)	12 sem	3.9g/j	Mélange d'isomères	Exercice physique régulier	Pas d'effet sur la composition corporelle*, **** Pas d'effet sur les dépenses énergétiques et l'appétit	Lambert et al, 2007
Randomise, DA, contrôlée	Obèses En bonne santé	48 (♂ et ♀)	12 sem	3.2 ou 6.4g/j	Mélange d'isomères	Non	Pas d'effet sur le poids et la composition corporelle*	Steck et al, 2007
Randomise, DA, contrôlée	Sains IMC : 25-30kg/m2	180 (♂ et ♀)	12 mois	3.6g/j 3.4g/j	CLA- AGL CLA-Triglycérides	Non	Réduction de graisse Augmentation de la masse maigre*	Gaullier et al, 2004
	Obésité modérée IMC>28kg/m2 Bonne santé	101	12 mois	3.4g/j	Mélange d'isomères	Régime hypocalorique modeste (-1250kj/j)	Pas d'effet sur le poids et la composition corporelle*	Larsen et al, 2006
Randomisée, contrôlée (1ère période) Non contrôlée (2ème période)		134	12 mois+ 12 mois	3.4g/j	CLA-Triglycérides	Non	Diminution de graisse* Maintien de la perte de graisse sur le long terme	Gaullier et al, 2005

Randomise, DA, contrôlée	Obèses		12 mois	6g/j (pendant les 3 phases	Mélange d'isomères	Ph 1 : 13kcal/kg de poids désiré (12 sem) Ph2 :25-30 kcal/poids (12-28 sem) Ph 3 : en ouvert	Pas de différence dans la composition corporelle entre les groupes Pas d'effets secondaires	Whigham et al, 2004
Croisée, randomise, DA	Femmes ménopausées obèses/DT2	55 ♀	36 sem (élimination : 4 sem)	8g/j	Mélange d'isomères	Non	Diminution IMC et masse de graisse	Norris et al, 2009
Randomise, DA, contrôlée	Sains en surpoids IMC= 27.8±1.5 kg/m2	54 (♂ et ♀)	13 sem 3 sem de RTFC	1.8 ou 3.6g/j	Mélange d'isomères	3 sem avant l'étude : RTFC	Aucun changement du poids et de la composition corporelle Augmentation de la sensation de plénitude et de satiété Diminution de la sensation de la faim Pas de diminution de la prise alimentaire	Kamphuis et al, 2003

* : mesure par technique DXA.

** : mesure par bioimpédance.

*** : mesure de l'épaisseur du pli cutané sur 10 sites.

**** : mesure par tomographie assistée par ordinateur.

$^{+}$: mesure par technique DMF de l'artère brachiale.

Sem : semaines.

RTFC : régime très faible en calories.

Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (Watras et al, 2007), chez 40 sujets sains en surpoids (IMC= 25-30 kg/m^2), âgés entre 18 et 44 ans et recevant soit une dose de 3.2 g/j de CLA soit un placebo pendant 6 mois, a évalué l'intérêt d'une supplémentation pendant la période des vacances de fin d'années.

Des recherches antérieures avaient montré que les gains de poids, mêmes peu importants mais irréversibles ; pendant la période des vacances ; contribuent à l'augmentation du poids à l'âge adulte.

Dans ce contexte, cette étude a évalué le poids corporel tous les mois pendant la saison de pré-vacances (août-octobre), la saison de vacances (novembre-décembre) et la saison post-vacances (janvier-mars).

Le groupe placebo a montré une augmentation de poids plus importante pendant la saison des vacances (p=0,01), comparé au groupe CLA. Ajouté à cela, sur six mois, la composition corporelle a été améliorée avec le CLA par rapport au placebo (p=0,02), et la graisse corporelle a été significativement diminuée (-1,0±2,2 Kg, p=0,05).

Les auteurs concluent que la supplémentation en CLA pendant 6 mois, chez les adultes en surpoids réduit considérablement la graisse corporelle et empêche la prise de poids pendant la saison des vacances. Il est à noter qu'aucun effet indésirable lié au CLA n'a été observé durant l'étude.

D'autres essais cliniques confirment ces résultats. Une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo a été réalisée chez 118 sujets, adultes en bonne santé, en surpoids et obèses (Gaullier et al, 2007). Les sujets divisés en deux groupes recevaient soit 3×4g/j de CLA soit le placebo, pendant 6 mois.

Le CLA a diminué significativement la masse grasse à 3 mois et à 6 mois par rapport au placebo. La réduction de la masse grasse a été localisé principalement dans les jambes, et chez les femmes avec un IMC>30 kg/m^2. Le rapport taille-hanche a diminué de façon significative par rapport au placebo et la masse maigre a augmenté dans le groupe CLA.

D'autre part, les paramètres de sécurité, incluant les lipides sanguins, les marqueurs inflammatoires et diabétogéniques n'étaient pas modifiés et restaient dans les valeurs normales. Les événements indésirables ne différaient pas entre les groupes. Il est conclu que la supplémentation en CLA chez les adultes en bonne santé, en surpoids et obèses diminue la masse grasse dans des régions spécifiques et est bien toléré.

Une autre étude randomisée, en double aveugle a été réalisée chez 60 volontaires en surpoids ou obèses (IMC=25-35 kg/m^2) (Blankson et al, 2000). Les sujets ont été divisés en cinq

groupes recevant soit un placebo (9 g d'huile d'olive) soit 1.7g, 3.4g, 5.1g ou 6.8 g de CLA par jour pendant 12 semaines. Le but de cette étude était d'étudier l'effet dose-réponse de CLA sur la masse grasse. Pour cela, la technique d'absorptiométrie à rayons X en double énergie (DXA) a été utilisée pour mesurer la composition corporelle à 0 semaine (niveau de base), 6 et 12 semaines.

Sur les 60 volontaires, seulement 47 ont terminé l'étude, en raison d'effets indésirables. Cependant, aucune différence entre les groupes placebo ou CLA n'a été observée concernant les effets indésirables. L'analyse des mesures répétées a montré une réduction significative de la masse grasse dans les groupes CLA comparé au groupe placebo ($p=0.03$). La réduction de la masse grasse était plus significative dans les groupes CLA 3.4g et 6.8g mais l'effet obtenu n'a pas été supérieur au delà d'une dose de 3.4g de CLA par jour.

Dans cette étude aucune différence significative entre les groupes n'a été observée par rapport à la masse maigre, l'indice de masse corporelle, les variables de sécurité du sang ou des lipides sanguins.

Des résultats similaires ont été observés avec l'étude de Smedman et Vessby (2001), visant à évaluer les effets de la supplémentation en CLA, chez des personnes en bonne santé, sur les variables anthropométriques et métaboliques. Cinquante-trois hommes et femmes en bonne santé, âgés entre 23-63 ans, ont été assignés au hasard, en double aveugle à prendre le CLA (4,2 g/j) ou la même quantité d'huile d'olive pendant 12 semaines. La proportion de graisse corporelle a diminué (-3,8 %, $p<0,001$) dans le groupe CLA, avec une différence significative par rapport au groupe témoin ($p= 0,050$). Le poids corporel, l'IMC, et le diamètre abdominal sagittal sont restés inchangés.

Il n'y avait pas de différences majeures entre les groupes concernant les taux des lipoprotéines sériques, des acides gras non estérifiés, de l'insuline plasmatique, de la glycémie, ou de l'inhibiteur des activateurs du plasminogène de type 1 (PAI-1).

Ces résultats montrent que la supplémentation en CLA peut réduire la proportion de graisse corporelle chez l'homme sans qu'aucun effet sur le poids corporel, les lipides sériques, le métabolisme du glucose, ou de PAI-1 ne soit observé.

Une autre étude réalisée par Mougios et al (2001) chez 22 volontaires qui ont été divisés en un groupe d'étude et un groupe de contrôle dans une conception doublement aveugle. Le groupe d'étude a reçu 0,7 g de CLA pendant quatre semaines et 1,4 g de CLA pendant les quatre dernières semaines, tandis que le groupe témoin recevait un placebo. Les mesures ont été prises à l'inclusion, à quatre semaines et à la fin de l'étude. La masse grasse a été

significativement réduite dans le groupe CLA au cours de la seconde période ($p<0,004$), mais pas sur l'ensemble de l'étude. La durée de l'étude et la dose semblent être des facteurs limitants.

Une étude réalisée récemment sur un échantillon de la population chinoise a confirmé ces résultats. Dans cette étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo incluant 63 volontaires avec un IMC compris entre 24 et 35 kg/m^2. Les sujets ont reçu de façon aléatoire 1,7 g d'un mélange d'isomères de CLA cis-9, trans-11 et trans-10, cis-12 (n = 30) ou de placebo (huile de salade, n=33) dans 200 ml de lait stérilisé deux fois par jour pendant 12 semaines. Les variations de la composition corporelle ont été déterminées par des mesures de bioimpédance.

Après 12 semaines, le poids corporel, l'IMC, la masse totale de graisse, le pourcentage de graisse, la masse de graisse sous-cutanée, et le rapport taille -hanche a diminué dans le groupe CLA ($p<0,05$).

Bien que les taux du cholestérol total, des triglycérides, de lipoprotéines de basse densité, et du glucose plasmatique à jeun étaient augmentées, et celui des lipoprotéines de haute densité diminué après 3 mois de traitement par le CLA, les modifications ne sont pas significativement différentes des valeurs de référence. De ces résultats les auteurs concluent que la supplémentation de CLA pendant 12 semaines chez les sujets chinois en surpoids et obèses donne des indices d'obésité plus faibles, sans effets indésirables évidents (Chen et al, 2012).

Dans l'étude de Pinkoski et al, (2006), réalisée dans le but d'évaluer l'effet de CLA lors de l'exercice physique de résistance, 76 sujets ont reçu pendant 7 semaines soit 5g/j de CLA soit un placebo, et étaient soumis à un exercice physique de résistance 3 jours/semaine. Les auteurs ont observé une plus grande perte de la masse grasse ($p<0.05$), et une grande augmentation de la masse maigre dans le groupe CLA ($p<0.05$).

<u>Etudes n'ayant pas montré de bénéfices</u> :

D'autres études à l'inverse n'ont pas retrouvé de bénéfices, voire des effets préjudiciables. Ainsi dans une étude bicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo réalisée chez 81 volontaires (hommes et femmes) d'âge moyen, en bonne santé et en surpoids (Malpuech – Brugère, 2004). Le but de cette étude était d'évaluer l'effet de deux isomères différents de CLA. Pendant 6 semaines (période préparatoire), tous les sujets ont consommé quotidiennement un produit laitier contenant 3 g d'huile de tournesol riche en acide oléique.

Les volontaires ont été randomisés en cinq groupes recevant quotidiennement soit 3 g d'huile de tournesol riche en acide oléique, soit 1,5 g de cis- 9, trans-11 (c9, t11) CLA, soit 3 g de c9, t11 CLA, soit 1,5 g de trans-10, cis-12 (t10, c12) CLA, ou 3 g de CLA t10, c12 administré comme triglycérides dans un produit laitier pendant 18 semaines. Le pourcentage de la masse grasse et de la masse maigre a été évalué à la fin de la période par DXA. L'apport alimentaire a également été enregistré.

Les changements de la masse de graisse corporelle n'étaient pas significativement différents entre les groupes (p=0.444). En outre, la masse maigre et l'apport alimentaire n'étaient pas significativement différents entre les traitements. Les auteurs de cette étude en ont conclu qu'une consommation quotidienne de produits laitiers potables contenant jusqu'à 3 g d'isomères de CLA pendant 18 semaines n'a aucun effet statistiquement significatif sur la composition corporelle chez les personnes d'âge moyen et en surpoids.

L'étude de Petridou et al (2003) avait pour but d'examiner davantage l'effet de la supplémentation en CLA sur la graisse corporelle, la leptine sérique, et les lipides sériques, ainsi que l'intégration des isomères de CLA dans des classes de lipides sériques.

Seize jeunes femmes non obèses sédentaires en bonne santé ont reçu 2,1 g/j de CLA (répartis à parts égales entre les isomères cis-9, trans-11 et trans-10, cis-12) et placebo pendant 45 j selon un protocole randomisé en double aveugle et croisé. La graisse corporelle a été estimée (par mesure de l'épaisseur du pli cutané sur 10 sites), et le sang a été prélevé au début, au milieu et à la fin de la période d'intervention. Un échantillon de sang supplémentaire a été prélevé 2 semaines après la fin de l'étude. Aucune différence significative dans l'énergie et l'apport en glucides, lipides, ou protéines n'a été observée entre les groupes CLA et placebo durant la période d'admission. Aucune différence significative n'a été trouvée concernant la graisse du corps et les autres paramètres évalués entre les groupes CLA et placebo. En revanche, la teneur des triglycérides sériques, des phospholipides et des lipides totaux en isomères de CLA a augmenté de 2 à 5 fois avec la supplémentation en CLA ($p < 0,05$).

Ces données indiquent que la supplémentation avec 2,1 g de CLA par jour pendant 45 jours entraine une augmentation de ses concentrations dans le sang, mais n'a aucun effet sur la composition corporelle de femmes non obèses.

Une autre étude cherchait à évaluer en plus de l'IMC et la masse de graisse corporelle, le risque cardiovasculaire et la fonction endothéliale avec une supplémentation en CLA (Taylor et al, 2006). Quarante hommes non-fumeurs, âgés entre 35 et 60 ans, sans diabète, hypertension et maladies cardio-vasculaires, avec un IMC > 27 kg/m^2, ont été répartis au

hasard pour recevoir pendant 12 semaines en double aveugle, 4,5 g/j de CLA (mélange d'isomères, 60 calories/j) ou de l'huile d'olive (54 calories/j). Les résultats ont montré des effets très modestes sur l'IMC et la masse de graisse corporelle, et une altération de la fonction endothéliale, évaluée par dilatation médiée par le flux (DMF) de l'artère brachiale, dans le groupe CLA. Les auteurs concluent donc que l'utilisation de mélange d'isomères de CLA comme aide à la perte de poids ne peut être recommandée.

Dans une autre étude en double aveugle, randomisée et contrôlée, 62 sujets non-obèses (25 hommes, 37 femmes) recevant 3,9 g/j soit de CLA soit d'huile de tournesol riche en acide oléique pendant 12 semaines (Lambert et al, 2007) et soumis à un exercice physique régulier, ont eu avant et après 12 semaines de supplémentation, un test de tolérance au glucose par voie orale, un dosage de lipides sanguins, une mesure de leur composition corporelle (par DXA et tomographie assistée par ordinateur), une mesure de leur métabolisme au repos, et de leur appétit. La plupart des tests n'ont pas montré de différences significatives entre les groupes. Seul le test de tolérance au glucose par voie orale, a montré que les concentrations plasmatiques d'insuline (0, 30, 120 min) étaient significativement plus faible ($p = 0,04$) chez les femmes qui ont été supplémentées en CLA par rapport au contrôle.

Les niveaux sériques en AGNE en réponse au glucose par voie orale ont été atténués chez les hommes et les femmes dans le groupe CLA ($p=0,001$) par rapport au groupe témoin. Toutefois, les concentrations sériques du cholestérol total et du LDL-cholestérol ont diminué dans les deux groupes et le taux du HDL-cholestérol a diminué chez les femmes après 12 semaines de supplémentation en CLA ($p=0,001$, $p=0,02$, $p=0,02$, respectivement).

En conclusion, la supplémentation avec un mélange d'isomères de CLA a un effet favorable sur l'insuline sérique et la réponse des AGNE au glucose par voie orale chez les femmes non obèses qui exercent régulièrement une activité physique, mais elle n'a pas d'effets spécifiques sur la composition corporelle, la dépense d'énergie et sur l'appétit.

Dans un autre essai (Steck et al, 2007), aucune différence significative du poids corporel entre les groupes CLA et placebo n'a été observée en utilisant soit 3,2 g/j, soit 6,4 g/j de CLA (combinaison équimolaire des isomères c9, t11 et t10, c12) pendant 12 semaines.

Dans une autre étude (Kamphuis et al, 2003), aucun effet sur la composition corporelle, ni sur le maintien du poids n'a été observé après une supplémentation de 13 semaines en CLA (1.8 g ou 3.6 g de mélange d'isomères), précédée par une période de régime très faible e calories (RTFC) de 3 semaines. En revanche, cette étude a montré des résultats intéressants. En effet, la supplémentation en CLA diminue la sensation de faim, et augmente celle de la satiété et de

la plénitude **(Figure 10, Figure 11)**, mais sans pour autant diminuer la prise alimentaire. La durée de l'étude peut être u facteur limitant.

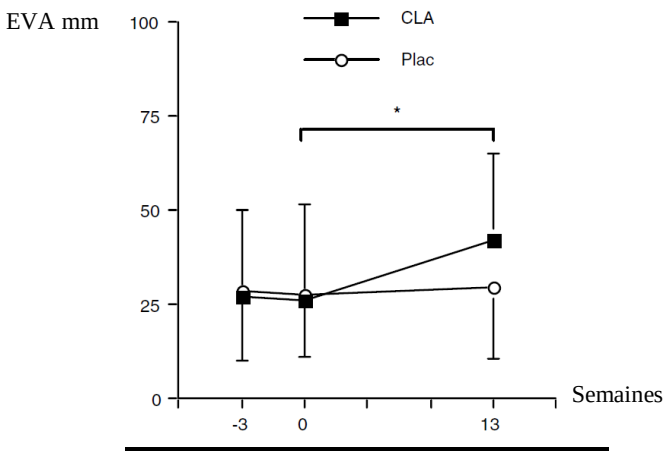


Figure 10 : sensation de satiété mesurée avec une échelle visuelle analogique (EVA) de 100mm avant un RTFC (-3), après RTFC et avant l'intervention (0), et à 13 semaines d'intervention avec 1,8 ou 3,6 g/j de CLA (n = 27) et 1,8 ou 3,6 g/j de placebo (acide oléique, n = 27). Les résultats sont présentés en combinant la dose faible et élevée.
* La régression multiple a montré que la sensation de faim pendant l'étude a été augmentée avec CLA comparé au placebo, $p<0.05$).

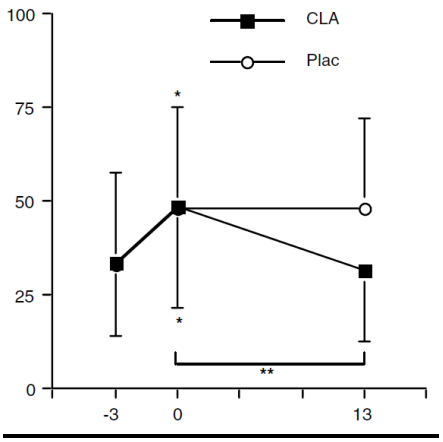


Figure 11 : sensation de faim mesurée avec une échelle visuelle analogique (EVA) de 100mm avant un RTFC (-3), après RTFC et avant l'intervention (0), et à 13 semaines d'intervention avec 1,8 ou 3,6 g/j de CLA (n = 27) et 1,8 ou 3,6 g/j de placebo (acide oléique, n = 27). Les résultats sont présentés en combinant la dose faible et élevée. * Les mesures répétées ANOVA pour tous les sujets ensemble ont montré une augmentation significative de la sensation de faim de la semaine -3 à la semaine 0 ($p <0.001$).
** La régression multiple a montré que la sensation de faim pendant l'étude a été diminuée avec CLA comparé au placebo, $p<0.05$).

La majorité des études qui ont montré l'effet de CLA dans la réduction de la masse grasse, ont été effectuées sur de courtes durées (3 mois en moyenne), ce qui pourrait être une limite à

l'intérêt de la supplémentation. C'est pourquoi d'autres auteurs ont voulu vérifier cet effet sur le long terme.

Une de ces études (Gaullier et al, 2004), randomisée en double aveugle contrôlée contre un placebo a été menée chez 180 personnes (hommes et femmes) en bonne santé et avec un IMC de 25-30 kg/m^2. Les sujets ont été répartis au hasard en trois groupes, et recevaient soit 4,5 g d'huile d'olive (placebo), soit 4,5g dont 80 % de CLA sous forme d'acides gras libres (AGL) (3,6 g d'isomères actifs de CLA), ou 4,5g dont 76% de CLA sous forme de triacylglycérols (3,4 g d'isomères actifs) par jour pour une durée de 12 mois.

Le principal résultat qui est le changement de la masse grasse a été mesurée par absorptiométrie à rayons X en double énergie. Les critères secondaires de l'étude incluaient les effets des CLA sur la masse maigre, les effets indésirables, et les variables de sécurité.

La masse grasse dans les groupes CLA était significativement inférieure à celle du groupe placebo après 12 mois de traitement ($p < 0,001$), tandis que la masse maigre du groupe CLA-AGL était significativement plus importante que le groupe placebo ($p = 0,002$). Il est à noter que ces changements n'ont pas été associés à l'alimentation ou à l'exercice physique. On conclue donc de cette étude que la supplémentation à long terme en CLA-AGL ou CLA-triglycérides réduit la masse grasse chez les adultes en surpoids et en bonne santé.

En revanche, l'étude de Larsen et al (2006), a montré des résultats opposés. L'étude a été réalisée chez des personnes modérément obèses, pendant une durée d'1 an.

Cent vingt-deux sujets obèses en bonne santé avec un IMC > 28 kg/m2 ont subi un « rodage » alimentaire de 8 semaines avec une restriction de l'énergie (3300-4200 kJ/j ou 788-1003 kcal). Cent un des sujets qui ont perdu plus de 8 % de leur poids corporel initial ont ensuite été assignés au hasard à prendre en double aveugle pendant 12 mois soit du CLA (3,4 g/j, n = 51) soit un placebo (huile d'olive, n = 50) ; en association avec un régime hypocalorique modeste (-1250 kJ/j). Le CLA administré étant un mélange égal des deux isomères c9, t11 et t10, c12. Les effets du traitement sur la composition corporelle et la sécurité ont été évalués à l'aide de DXA, et avec des analyses d'échantillons de sang et de l'incidence des événements indésirables, respectivement.

Après 1 an, aucune différence significative du poids corporel ou de la graisse du corps n'a été observée entre les groupes. Aucune différence significative également, des effets indésirables signalés ou des indices de résistance à l'insuline, mais une augmentation significative du nombre de leucocytes a été observée avec la supplémentation en CLA.

De cette étude, on conclue qu'une supplémentation en CLA à raison de 3.4 g/j pendant un an n'a pas d'effet sur le poids et la composition corporelle chez une population obèse en bonne santé.

Une autre étude réalisée sur le long terme a comporté deux périodes de 12 mois, une première période randomisée et contrôlée et une deuxième non contrôlée qui vise à évaluer la sécurité de CLA (Gaullier et al, 2005). Pour la deuxième période, 134 sujets ont reçu 3.4 g/j de CLA sous forme de triglycérides. Après 24 mois de supplémentation en CLA, chez des adultes en bonne santé, en surpoids, CLA est toujours toléré aux doses utilisées. En effet, la lipoprotéine (a) circulante et les thrombocytes ont augmenté dans tous les groupes. Il n'y avait pas de changement de la glycémie à jeun. L'aspartate-amino-transférase, mais pas l'alanine-amino-transférase, a augmenté de manière significative.

Les taux plasmatiques du cholestérol total et du LDL-cholestérol ont été réduit, tandis que le HDL-cholestérol et les triglycérides étaient inchangés. Le taux des effets indésirables a diminué par rapport à la première période de 12 mois de l'étude.

De plus, il a été confirmé que CLA, entraine une réduction de la masse de graisse corporelle, et pourrait aider au maintien de la perte de graisse sur le long terme.

Une autre étude vient confirmer l'innocuité de CLA (Whigham et al, 2004), qui a été administré pendant un an chez l'homme obèse en bonne santé. Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle, composée de trois phases dans lesquelles les sujets ont reçu 6 g / jour de CLA ou placebo. La phase 1 était un régime à basses calories (13 kcal / kg de poids désiré) pendant 12 semaines ou jusqu'à ce que 10 à 20 % du poids corporel initial a été perdu. Dans la phase 2, de 12 à 28 semaines, les sujets recevaient une alimentation fournissant 25-30 kcal / kg de poids corporel désiré. La phase 3 était en ouvert, avec des sujets des deux groupes prenant le CLA de 28 à 52 semaines.

Dans l'ensemble, la composition corporelle ne différait pas entre les groupes. Les tests de laboratoire (la fonction hépatique, le glucose, l'insuline, les lipides sériques, la numération globulaire) n'ont montré aucun effet indésirable de CLA. Les effets secondaires étaient moins importants dans le groupe CLA par rapport au placebo. Selon cette étude, le CLA est sans danger pour l'utilisation chez les humains obèses pendant au moins un an.

Chez les diabétiques

Bien que plusieurs études n'ont pas montré de perte de poids avec une supplémenttaion en CLA, pour certains auteurs une perte de poids pouvant améliorer le contrôle glycémique chez les personnes atteintes de diabète de type 2, ils se sont donc intéressés aux effets du CLA chez des populations de diabétiques.

Norris et al, (2009) dans une étude randomisée, en double aveugle et croisée, ont comparé l'effet de CLA avec une autre huile alimentaire (huile de carthame) sur le poids et la composition corporels chez des femmes ménopausées obèses, et atteintes de diabète de type 2. L'étude d'une durée de 36 semaines sur un effectif de 55 femmes qui ont reçu 8 g/j d'huile (CLA ou huile de carthame) au cours de deux périodes de 16 semaines, séparées par une période de 4 semaines. Avec la supplémentation en CLA, une réduction significative de l'IMC ($p = 0,0022$) et de la masse grasse totale ($P = 0,0187$) sans modification de la masse maigre est observé.

En résumé, bien que les études de l'effet de CLA sur la perte de poids et la composition corporelle, chez l'homme, soient nombreuses, il n'est toujours pas permis de conclure avec certitude sur l'effet des CLA en raison de résultats controversés. Les différences entre les études pourraient être dues aux variabilités suivantes dans la conception expérimentale 1) combinaison d'isomères de CLA contre isomères seuls, 2) la dose de CLA et la durée du traitement, et 3) le sexe, le poids, l'âge et l'état métabolique des sujets.

Selon une analyse de Kennedy (2010), la différence principale entre les études animales et humaines semble être la dose de CLA administrée. En effet, les souris reçoivent environ 1,07 g de CLA/kg de poids corporel, alors que chez l'homme les doses administrées sont à peu près équivalentes à 0,05 g de CLA / kg de poids corporel, ce qui est 20 fois moins que chez la souris.

2.2. Augmentation de la sensibilité à l'insuline

Chez l'animal, il a été démontré que le CLA a un effet anti-diabétique. En effet, CLA retarde l'apparition du diabète chez un modèle de rat atteint de diabète de type 2, le rat ZDF (Belury et al, 2003).

Dans l'étude de Moloney et al, (2007), l'effet antidiabétique potentiel de l'isomère c9, t11 a été déterminé, en se concentrant sur les marqueurs moléculaires de la sensibilité à l'insuline et

de l'inflammation dans le tissu adipeux des souris ob / ob C57BL. Un régime alimentaire enrichi avec c9, t11 CLA, réduit la glycémie à jeun ($p < 0,05$), l'insuline ($p < 0,05$), les concentrations en triglycérides ($p < 0,01$) et augmente l'expression du récepteur GLUT4 au niveau de la membrane plasmique du tissu adipeux ($p < 0,05$) et du récepteur de l'insuline ($p < 0,05$) par rapport au contrôle. De plus, il a été montré dans cette étude que la supplémentation en c9, t11 CLA, induit une régulation à la baisse marquée de plusieurs marqueurs de l'inflammation dans le tissu adipeux, notamment le facteur TNFα, CD68 et le facteur nucléaire NF-kB. Cette étude suggère que la modification de la composition en acides gras peut atténuer l'état pro-inflammatoire dans le tissu adipeux qui prédispose à l'insulinorésistance induite par l'obésité. A l'inverse, une étude in vitro, a montré que l'isomère t10, c12 de CLA, entraine l'activation de NF-kB et l'induction de l'IL-6, qui sont au moins en partie responsables de l'insulino-résistance induite par t10, c12, dans des adipocytes humains matures (Chung et al., 2005).

Chez l'homme, les résultats des études cliniques réalisées restent contradictoires (Bulut et al, 2013 ; Pfeuffer et al, 2011 ; Asp et al, 2011 ; Moloney et al, 2004 ; Syvertsen et al, 2007; Smedman et Vessby, 2001).

Par exemple dans l'étude de Asp et al, on n'observe aucun effet de l'apport en CLA (8g/j) sur le métabolisme du glucose et la sensibilité à l'insuline, chez des femmes ménopausées, obèses et atteintes de diabète de type 2, contrairement au placebo (huile de carthame). Dans l'étude de Bulut et al (2013), dont le but était d'évaluer l'effet de CLA associé à l'exercice physique, sur le métabolisme du glucose et d'autres paramètres biologiques chez des hommes jeunes, il a été démontré que l'effet bénéfique observé sur le métabolisme du glucose et la sensibilité à l'insuline était dû à l'exercice physique et non au CLA. L'étude de Riserus et al (2002), dont le but était de comparer les effets d'un mélange d'isomères de CLA et de l'isomère t10, c12 purifié, a en revanche montré des résultats intéressants avec une spécificité de l'isomère t10,C12 . Dans cet essai randomisé, en double aveugle réalisé chez 60 hommes obèses, présentant un syndrome métabolique, les sujets ont été randomisés en trois groupes pour prendre soit 3.4 g/j de mélange d'isomères de CLA, de l'isomère t10, c12 seul, soit un placebo pendant 12 semaines. Les résultats concernant la sensibilité à l'insuline n'ont montré aucun effet du mélange d'isomères de CLA. En revanche, l'isomère de CLA t10, c12 a entrainé une insulino-résistance comparé au groupe placebo. Ce résultat montre bien la spécificité des effets des isomères de CLA (c9, t11 et t10, c12).

A l'inverse, Eyjolfson et al (2004), ont démontré chez 16 jeunes sédentaires, l'effet positif d'un mélange d'isomères de CLA (4g/j) sur la sensibilité à l'insuline, après une consommation pendant 8 semaines. Cependant, on note ici la taille réduite de l'échantillon.
Enfin, il est à noter que pour la plus part des études cliniques, les auteurs ont utilisé un mélange équimolaire de CLA (c9, t11, t10, c12), alors que l'effet bénéfique sur le métabolisme du glucose observé chez l'animal, était dû à une supplémentation avec l'isomère c9, t11seul. (Halade et al, 2009, Moloney et al, 2007, de Roos et al, 2005).

2.3. Effet CLA sur le cancer

Selon plusieurs travaux expérimentaux, les isomères de CLA utilisés seuls ou en combinaison, inhiberaient le cancer de l'estomac, de la glande mammaire ou du colon chez les souris et les rats. L'inhibition des tumeurs mammaires est généralement observée pour des ingestions alimentaires de CLA de 0,1 %, c'est-à-dire une ingestion de près de 0,3 g de CLA/1 000 kcal.
In vitro, une inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses humaines du poumon, du sein, du colon et de la prostate est observé avec CLA. Selon une étude récente, l'isomère de CLA c9, t11 serait le plus efficace en entrainant à la fois la diminution de la prolifération cellulaire, l'inhibition de la migration, et l'induction de l'apoptose après 24h de traitement, sur les cellules cancéreuses MCF-7 (El Roz, 2013). Chez l'homme, les résultats des études menées restent très mitigés.
Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'effet anticancérigène de CLA chez les animaux. Il aurait un effet antioxydant, protégeant les cellules contre les espèces réactives de l'oxygène. CLA influencerait aussi l'expression des gènes et le métabolisme des AG en déclenchant l'apoptose réduisant ainsi la prolifération et la propagation des cellules cancéreuses (Morris, 2004, article perspective nutrition). Chez l'homme, il semblerait que CLA agisse au niveau de la synthèse des AG en inhibant l'expression des marqueurs liés à la synthèse d'AG dans le tissu tumoral, et supprimerait de ce fait la prolifération des cellules tumorales du cancer du sein (McGowan et al, 2013) or il est admis que l'obésité et donc une alimentation riche en lipides est un facteur de risque de cancer du sein.

III. Mode d'action de CLA (Kennedy 2010)

Puisque CLA a le potentiel de réduire la masse de graisse corporelle lorsqu'il est administré à des doses suffisamment élevées, et est considéré comme un supplément à cet effet, il est important de comprendre son mécanisme d'action.

3.1. Régulation de CLA du métabolisme énergétique

Apport en CLA et diminution de l'apport énergétique

La balance énergétique est le rapport entre l'apport énergétique et la dépense énergétique. Lorsque l'apport énergétique est supérieur à la dépense, le poids corporel et la masse de graisse corporelle augmentent, et vice-versa. Par conséquent, les mécanismes potentiels par lesquels CLA réduit la masse de graisse corporelle incluent la diminution de l'apport d'énergie ou l'augmentation de la dépense énergétique. Park et al. ont démontré que les souris supplémentées avec un mélange de CLA ou l'isomère t10, c12 pendant 4 semaines ont réduit leur consommation de nourriture. Un certain nombre d'études ultérieures chez les rongeurs ont produit des résultats similaires. Cependant aucune étude à ce jour n'a démontré que le CLA diminue la prise alimentaire chez l'homme.

Des études chez l'animal suggèrent que CLA exercerait un effet sur les gènes de régulation de l'appétit au niveau de l'hypothalamus. En effet, l'injection de mélanges d'isomères du CLA au niveau de l'hypothalamus de rat réduit l'expression de la protéine *agouti-related protein* et NPY, qui sont des neuropeptides fortement orexigènes.

Un certain nombre d'études ont rapporté que l'adiposité peut être réduite sans modification de l'apport énergétique, après une supplémentation avec un mélange de CLA chez la souris. Ces données indiquent que les effets de CLA sur la masse grasse corporelle ne dépendent pas uniquement de la réduction de l'apport énergétique. Ainsi, bien que plusieurs études montrent que le CLA diminue l'apport énergétique, d'autres ne montrent aucun effet, ce qui suggère qu'un apport de CLA peut réduire la graisse corporelle indépendamment de la réduction de la consommation d'énergie.

Apport CLA et dépense énergétique

La dépense énergétique dépend du taux du métabolisme de base (TMB), de la thermogenèse adaptative, et de l'activité physique. Chez les animaux, il a été proposé qu'un apport en CLA réduit l'adiposité par élévation de la dépense énergétique et ce par l'augmentation du TMB, la thermogenèse, ou l'oxydation des lipides. Par exemple, chez les souris BALB/c mâles nourries avec un mélange d'isomères de CLA pendant 6 semaines, la graisse corporelle a été réduite de 50 % par rapport aux témoins et a été accompagnée par une augmentation du TMB. Une thermogenèse accrue peut être associée à une surexpression des protéines découplantes mitochondriales (UCP), ce qui facilite le transport des protons à travers la membrane mitochondriale interne, détournant ainsi de l'énergie à partir de la synthèse de l'ATP pour la production de la chaleur. Parmi les UCP, UCP2 est celle la plus fortement exprimée, on la retrouve dans une variété de tissus, y compris le tissu adipeux blanc (TAB).

La supplémentation avec un mélange de CLA ou l'isomère t10, c12 chez les rongeurs induit la transcription de l'UCP2 dans TAB, mais son rôle dans la dissipation de l'énergie n'est pas encore clair.

La surexpression de CPT1 entraine l'augmentation de la béta-oxydation des AG.

D'autre part, les résultats des études chez l'homme concernant la réglementation des dépenses énergétiques par le CLA sont mitigés. En effet, la perte de poids ou la réduction de la masse de graisse corporelle liée à la supplémentation en CLA n'est pas toujours associée à une augmentation des dépenses énergétiques. Dans une étude de Close et al, des sujets supplémentés avec un mélange de CLA (4 g/jour pendant 6 mois) présentaient une augmentation de l'oxydation des AG et des dépenses énergétiques pendant le sommeil.

D'autres études ont démontré que la supplémentation en CLA augmente la masse corporelle maigre, qui est associée à des niveaux plus élevés de dépenses d'énergie.

Les mécanismes proposés par lesquels CLA augmenterait la masse maigre sont via l'augmentation de la minéralisation osseuse ou de la masse musculaire. Cette hypothèse est soutenue par les résultats d'études sur des rongeurs. Par exemple, la supplémentation avec un mélange d'isomères de CLA chez des rats traités avec des corticostéroïdes ; connus pour diminuer la masse musculaire et osseuse ; empêche la réduction de la masse maigre, et de la densité minérale osseuse.

Tous ces résultats suggèrent que le CLA peut réduire l'adiposité par l'augmentation des dépenses énergétiques, soit par l'augmentation de découplage mitochondrial et l'oxydation des acides gras dans le TAB, soit par l'augmentation de la masse musculaire ou osseuse.

Toutefois, le mécanisme exact par lequel le CLA régule le TMB ou la masse corporelle maigre, et comment cela contribue à la réduction du poids corporel ou de la graisse chez les humains, reste à déterminer.

3.2. Régulation de l'adipogenèse

L'apport en CLA inhibe l'adipogenèse

La conversion des préadipocytes en adipocytes implique l'activation de facteurs de transcription tels que le récepteur activé par les proliférateurs des peroxysomes (PPAR) γ et les protéines de liaison d'amplificateur CAAT (C/EBP). Pendant le processus de différenciation, l'augmentation de l'activité de C/EBPß et C/EBPδ induit la transcription de C/EBPα et PPARy, les principaux régulateurs de la différenciation adipocytaire. Il ya beaucoup de résultats montrant que l'apport de CLA supprime la différenciation des préadipocytes animaux et humains. Il a été rapporté que le traitement avec l'isomère de CLA t10, c12 réduit l'adipogenèse et la lipogenèse spécifiquement par l'atténuation de l'expression de PPARy, C/EBPα, la protéine de liaison à l'élément de régulation des stérols 1c (SREBP-1c), le récepteur X hépatique (LXRa), et la protéine de liaison des acides gras adipocytaires (aP2).

Chez les rongeurs, la supplémentation en t10, c12 CLA a diminué l'expression de PPARy et de ses gènes cibles dans plusieurs études. In vitro, chez des adipocytes humains primaires matures, ou dans les adipocytes 3T3-L1 matures, t10, c12 CLA entraine une diminution importante de l'expression et de l'activité de PPAR, et une diminution de ses gènes cibles ainsi que de la teneur en lipides. En plus de ces données, de nombreuses autres études montrent que t10, c12 CLA est spécifiquement, non seulement capable d'inhiber, mais peut inverser le processus adipogénique, et cela peut, en partie, être médié par la suppression de l'activité de PPARy.

3.3. CLA et inflammation

En plus du rôle de stockage d'énergie, le TAB a aussi la capacité de produire des cytokines pro-inflammatoires. Ces adipokines (cytokines produites par le TA) peuvent provoquer une résistance à l'insuline, entrainant de ce fait la suppression de la synthèse des lipides et

l'augmentation de la lipolyse dans les adipocytes. L'induction de ces gènes inflammatoires dépend de plusieurs kinases cellulaires, y compris MAPK, et est entraînée par des facteurs de transcription tels que NFkB, qui ont été rapportés être des antagonistes de PPARy. Le facteur de nécrose tumorale (TNF) α en particulier exerce des effets antiadipogéniques puissants, et l'interleukine (IL) - 1β ainsi que l'interféron (IFN) γ induisent la délipidation d'adipocytes humains. Il a été également démontré que le traitement par l'isomère t10, c12 augmente l'expression ou la sécrétion d'IL-6 et IL-8 dans des cultures d'adipocytes murins et humains, qui tout comme le TNF α et l'IL- 1β entrainent la suppression de l'activité de PPARy et de la sensibilité à l'insuline.

Chez l'homme, la supplémentation en t10, c12 augmente également le taux de prostaglandines inflammatoires (PG). Par exemple, les femmes supplémentées avec des isomères de CLA mixtes (5,5 g / jour pendant 16 semaines) ont présenté des niveaux élevés de protéine C réactive dans le sérum et la prostaglandine 8 -iso- PGF2a dans l'urine. En conséquence, l'expression de la cyclooxygénase 2 (COX- 2), une enzyme impliquée dans la synthèse des PG, a été élevé dans des cultures d'adipocytes humains nouvellement différenciées traités avec l'isomère10,12 CLA. En outre, l'isomère 10,12 CLA augmente la sécrétion de PGF2a adipocytes humains.

PG inflammatoires comme PGF2a ont été rapportés pour inhiber la phosphorylation par l'intermédiaire de l'adipogenèse PPARy par MAPK.

3.4. Régulation du métabolisme des lipides

CLA supprime la lipogénèse

Le stockage des AG en TG est une fonction majeure des adipocytes.

De nombreuses protéines impliquées dans la lipogenèse, comme la lipoprotéine lipase (LPL), l'Acétyl-CoA Carboxylase (ACC), la synthase des acides gras (FAS), et stéaroyl-CoA désaturase (SCD), ont vu leur taux diminuer suite à une supplémentation par un mélange d'isomères de CLA ou l'isomère t10, c12 seul. PPARy est un activateur majeur de nombreux gènes de la lipogenèse, tel que le glycérol -3-phosphate déshydrogénase (GPDH) et LPL. Ainsi, t10, c12 CLA peut exercer ses effets anti- lipogenèse, en partie, par sa capacité à inhiber l'activité de PPARy. La répression par le CLA du facteur de transcription lipogénique SREBP - 1 et ses gènes cibles peut également jouer un rôle important. Enfin, la suppression de la signalisation de l'insuline par CLA peut également affecter l'activation d'un certain

nombre de protéines lipogéniques incluant LPL, ACC, FAS, SCD-1, et GLUT4.

CLA et résistance à l'insuline

L'insuline stimule la capture du glucose par le TAB via le récepteur GLUT4.

Des défauts dans la signalisation de l'insuline ou la suppression de la translocation de GLUT4 vers la membrane plasmique sont les causes principales de la résistance à l'insuline dans les adipocytes. La résistance à l'insuline a été rapportée chez des souris en surpoids ou obèses, dans des cultures de cellules 3T3- L1 ou dans des adipocytes humains et chez l'homme, supplémentés avec un mélange de CLA ou avec l'isomère t10, c12 seul. CLA pourrait inhiber la signalisation de l'insuline par 1) l'activation de voies inflammatoires et des kinases de stress, et 2) la régulation négative de l'expression de gènes impliqués dans la signalisation de l'insuline et la voie d'absorption du glucose.

En outre, certaines études dans les cellules 3T3-L1 et des cultures d'adipocytes humains nouvellement différenciés ont suggéré que l'apport en CLA pourrait inhiber la signalisation de l'insuline par l'expression accrue de suppresseur de la signalisation des cytokines (SOCS)-3. SOCS -3 altère la signalisation de l'insuline et de l'absorption du glucose en favorisant la phosphorylation de la serine 307 inhibitrice sur le substrat du récepteur de l'insuline (IRS-1), ce qui conduit à son ubiquination et à sa dégradation par le protéasome.

CLA et lipolyse

La lipolyse est le processus par lequel les TG stockées sont mobilisés, libérant des acides gras libres (AGL) et du glycérol par l'action de la lipase hormono-sensible (LHS). En règle générale, lorsque la demande d'énergie est accrue, la lipolyse est régulée à la hausse par la signalisation cAMP dépendante. CLA peut induire la lipolyse dans le TAB par son activation de voies pro-inflammatoires, libérant ainsi des AG destinés à être absorbés par les tissus métaboliquement actifs (foie et muscles).

En résumé, l'apport en CLA induirait des adipokines inflammatoires qui altèreraient probablement la signalisation de l'insuline, diminuant ainsi la synthèse des TG et augmenteraient la lipolyse, menant à une diminution de la masse du TAB.

3.5. Régulation de l'apoptose

L'apoptose peut être un des mécanismes par lequel CLA diminuerait la masse de graisse corporelle. Des études utilisant des souris ou des adipocytes murins 3T3-L1 supplémentés avec t10, c12 CLA, ou un mélange de CLA, ont rapporté l'apoptose des adipocytes.

Par ailleurs, la supplémentation de souris C57BL/6J avec un mélange de CLA 1 % (p / p) a réduit la masse grasse et augmenté l'apoptose et l'expression du gène de TNF α dans le TAB L'expression du gène et la sécrétion de TNF α sont également induites chez la souris par t10, c12 CLA seul. TNFα est un puissant inducteur de l'apoptose et joue un rôle critique dans la fonction des adipocytes.

Outre le récepteur TNF / mort et voies mitochondriales, l'apoptose peut se produire via l'activation de la réponse au stress intégrée (ISR).

IV. Conclusions EFSA sur les effets de CLA (EFSA Journal 2010;8(10):1794)

4.1. Contribution à l'entretien ou la réalisation d'un poids corporel normal

Pertinence de l'effet revendiqué

Les effets réclamés sont, "gestion de poids corporel" "la gestion du poids» et «la gestion du poids, amélioration du métabolisme des graisses". Le Groupe considère que la population cible est la population générale.

Le Groupe considère que les effets allégués se réfèrent à la contribution à l'entretien ou la réalisation d'un poids corporel normal.

La gestion du poids peut être interprétée comme contribution au maintien d'un poids corporel normal. Dans ce contexte, la perte de poids chez les sujets obèses, même sans atteindre un poids corporel normal est considéré comme un effet physiologique bénéfique.

Le Groupe spécial considère que la contribution à l'entretien ou la réalisation d'un poids corporel normal est un effet physiologique bénéfique.

Evaluation des données scientifiques fournies

La plupart des essais contrôlés par placebo randomisés, qui ont étudié les effets de la supplémentation en CLA sur le poids corporel et la composition corporelle chez l'homme, et qui ont été cités dans la liste consolidée ont été inclus dans la méta-analyse de Whigham et al . (2007) décrite ci-dessous. Un essai clinique supplémentaire non inclu dans la méta-analyse a été cité dans le cadre de cette demande (Steck et al, 2007).

Whigham et al. (2007) ont réalisé une méta -analyse d'essais randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo qui ont utilisé soit des mélanges équimolaires d'isomères purifiés de CLA, c9 , t11 et t10 , c12 (15 études, des doses allant de 1 g par jour à 6,8 g par jour, la dose moyenne est de 3,2 g par jour) soit des isomères purifiées seuls t10, c12 et/ou c9, t11(trois études). Le but de ces études était d'évaluer l'effet de CLA sur le poids corporel et la composition corporelle pendant ou après la perte de poids. Parmi les 15 études, seulement deux ont trouvé une réduction significative du poids corporel dans le groupe CLA par rapport au placebo (Watras et al, 2007; Gaullier et al, 2007), alors qu'aucune différence entre les groupes n'a été observée dans les 13 autres essais (Blankson et al , 2000; . Gaullier et al, 2004, Mougios et al, 2001. ; Smedman et Vessby 2001; . Pinkoski et al , 2006; . Berven et al , 2000; . Riserus et al , 2002; . Malpuech - Brugère et al , 2004; Atkinson , 1999; . Petridou et al 2003; Eyjolfson et al . , 2004; Taylor et al, 2006; . Lambert et al, 2007).

Dans la méta-analyse, Whigham et al (2007) ont également examiné trois études sur les effets de la supplémentation en CLA sur le corps dans le maintien du poids corporel après la perte de poids (Kamphuis et al , 2003; Larsen et al , 2006; Whigham et al , 2004), dont aucun n'a observé des différences significatives entre CLA et le groupe placebo en ce qui concerne les changements de poids corporel.

En appréciation de la preuve, le Groupe spécial a tenu compte du fait que 14 des 16 études cliniques, n'ont pas signalé un effet significatif de CLA sur le poids corporel, que la plupart des études examinées étaient à court terme (12 semaines ou moins), et qu'aucune des trois études sur le maintien du poids corporel après la perte de poids n'a montré un effet significatif de CLA par rapport au placebo.

La Commission conclut que la relation de cause à effet n'a pas été établie entre la consommation d'un mélange équimolaire des isomères de CLA c9, t11 et t10, c12 et la contribution à l'entretien ou la réalisation d'un poids corporel normal.

Conclusions

- Les effets réclamés sont, "gestion de poids corporel" "la gestion du poids» et «la gestion du poids, amélioration du métabolisme des graisses". La population cible est supposée être la population générale. Contribution à l'entretien ou la réalisation d'un poids corporel normal est un effet physiologique bénéfique.
- Une relation de cause à effet n'a pas été établie entre la consommation d'un mélange équimolaire des isomères de CLA c9, t11 et t10, c12 et la contribution à l'entretien ou la réalisation d'un poids corporel normal.

4.2. Augmentation de la masse maigre

Pertinence de l'effet revendiqué

L'effet allégué est "soutient la masse maigre". Le Groupe considère que la population cible est la population générale.

Dans le cadre des mentions et précisions proposées fournies par les États membres, le Comité considère que l'effet allégué fait référence à une augmentation de la masse maigre du corps.

Le Groupe estime qu'une augmentation de la masse maigre du corps est un effet physiologique bénéfique.

Evaluation des données scientifiques fournies

L'analyse de l'effet revendiqué, qui est l'augmentation de la masse maigre par une supplémentation en CLA, s'est basée en partie sur la méta-analyse de Whigham et al. (2007)

Parmi les 15 essais de la méta-analyse de Whigham et al, (2007), trois n'ont pas fourni de résultat sur l'évolution de la masse maigre (Mougios et al, 2001; Smedman et Vessby, 2001; Atkinson, 1999) et neuf n'ont pas trouvé de différences statistiquement significatives entre les groupes de CLA et de contrôle, de la masse corporelle maigre (Berven et al , 2000 ; Eyjolfson et al , 2004 ; . Lambert et al, 2007 ; Malpuech - Brugère eT al, 2004; Petridou et al, 2003;. Riserus et al, 2002; Taylor et al, 2006; Gaullier et al, 2007; Watras et al, 2007), tandis que trois ont signalé un effet de l'apport de CLA sur la masse maigre lors de la perte de poids (Blankson et al , 2000 ; . Gaullier et al , 2004 ; . Pinkoski et al , 2006 .). Dans les études de Blankson et al. (2000) et Steck et al. (2007), un effet significatif de CLA sur la masse maigre n'a été observé que pour les plus fortes doses de CLA administrés (6,8 g par jour et 6,4 g par jour d'un mélange égal des isomères c9, t11 et t10, c12, respectivement). Le Groupe spécial

note que ces doses quotidiennes de CLA sont environ deux fois les doses proposées dans les conditions d'utilisation. Le Groupe spécial note également que, dans l'étude de Gaullier et al (2004), l'effet n'était significatif que lorsque 3,4 g par jour des isomères de CLA, un mélange égal de c9, t11 et t10 , c12, ont été donnés **comme des acides gras libres (AGL), mais pas comme des triglycérides.** En outre, une seule des trois études (Kamphuis et al, 2003. ; Larsen et al, 2006; Whigham et al, 2004) (Kamphuis et al , 2003.) qui a étudié les effets de la supplémentation en CLA sur la composition corporelle a montré un effet positif concernant la masse maigre du corps après la perte de poids.

Les études de Gaullier et al. (2004, 2007) ont été également analyser dans le cadre de cette évaluation. Le Groupe spécial note que les études de Gaullier et al. (2004, 2007) avaient une conception et une taille d'échantillon analogues, ont utilisé la même dose du mélange équimolaire de CLA et la même méthode pour évaluer les changements dans la composition corporelle (absorptiométrie double énergie à rayons X) , mais ont conduit à des résultats contradictoires concernant les effets de consommation de CLA sur la masse maigre du corps.

En appréciation de la preuve , le comité a tenu compte du fait que la plupart des études sur l'homme prévus n'ont pas observé d'effet significatif de la consommation de CLA sur la masse maigre, et que les résultats des études avec la plus grande taille de l'échantillon, qui ont utilisé des méthodes appropriées d'évaluation, et avaient une durée appropriée dans les conditions d'utilisation proposées, sont incompatibles.

La Commission conclut que la relation de cause à effet n'a pas été établie entre la consommation d'un mélange équimolaire des isomères de CLA c9, t11 et t10, c12 et une augmentation de la masse maigre du corps.

Conclusions

- L'effet allégué est «le soutien de la masse maigre du corps." La population cible est supposée être la population générale. Une augmentation de la masse maigre du corps est un effet physiologique bénéfique.
- Une relation de cause à effet n'a pas été établie entre la consommation d'un mélange équimolaire des isomères de CLA c9, t11 et t10, c12 et une augmentation de la masse maigre du corps.

4.3. Augmentation de la sensibilité à l'insuline

Pertinence de l'effet revendiqué

L'effet allégué est «sensibilité à l'insuline". Le Groupe considère que la population cible est la population générale.

Dans le cadre de la formulation proposée, le Groupe considère que l'effet allégué se réfère à une augmentation de la sensibilité à l'insuline.

Le Groupe estime qu'une augmentation de la sensibilité à l'insuline est un effet physiologique bénéfique.

Evaluation des données scientifiques fournies

Dans les données fournies en rapport avec l'effet revendiqué, il y a six études chez l'homme, une étude animale (ex vivo) et une étude in vitro qui ont été liés à la demande (Belury et al, 2003; Moloney et al, 2004, 2007; Riserus et al, 2002; Syvertsen et al, 2007; Smedman et Vessby, 2001; Eyjolfson et al, 2004).

Après analyse des références proposées, le Groupe spécial a tenu compte du fait qu'aucune des études dont les conclusions pourraient être tirées pour la justification scientifique de l'effet revendiqué observé une amélioration de la CLA médiation de la sensibilité à l'insuline. La Commission conclut que la relation de cause à effet n'a pas été établie entre la consommation d'un mélange équimolaire des isomères de CLA c9, t11 et t10, c12 et une augmentation de la sensibilité à l'insuline.

Conclusions

- L'effet allégué est «sensibilité à l'insuline". La population cible est supposée être la population générale. Une augmentation de la sensibilité à l'insuline est un effet physiologique bénéfique.
- Une relation de cause à effet n'a pas été établie entre la consommation d'un mélange équimolaire des isomères de CLA c9, t11 et t10, c12 et une augmentation de la sensibilité à l'insuline.

4.4. Protection de l'ADN, des protéines et des lipides contre les dommages

Pertinence de l'effet revendiqué

L'effet réclamé est la «capacité antioxydante ». Le Groupe considère que la population cible est la population générale.

Dans le contexte des formulations proposées, le groupe suppose que l'effet revendiqué fait référence aux propriétés anti-oxydantes de la composante alimentaire et à la protection des cellules de l'organisme et des molécules contre les dommages oxydatifs causés par les radicaux libres.

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS), dont plusieurs types de radicaux sont générés dans les processus biochimiques (par exemple de la chaîne respiratoire) et à la suite de l'exposition à des facteurs exogènes (par exemple, rayonnement, les polluants). Ces intermédiaires réactifs endommagent les molécules d'intérêt biologique tels que l'ADN, les protéines et les lipides, si elles ne sont pas interceptées par le réseau antioxydant, qui comprend des capteurs de radicaux libres tels que les nutriments antioxydants.

Le Groupe considère que la protection de l'ADN, des protéines et des lipides contre les dommages oxydatifs peut être un effet physiologique bénéfique.

Evaluation des données scientifiques fournies

Quatre références sont fournies dans la liste par rapport à cette revendication. Deux examens et une étude d'intervention étaient sur les effets de la consommation de CLA sur les résultats non liés à l'effet allégué (par exemple, la prévention du cancer, la fonction immunitaire) . La quatrième référence a rapporté une étude in vitro qui a évalué la capacité de CLA dans les radicaux libres (Yu, 2001). Le Groupe spécial note que la capacité d'un aliment à piéger les radicaux libres in vitro ne permet pas de prédire la survenue d'un effet dans la protection des cellules ou des molécules contre les dommages oxydatifs in vivo.

Aucune étude humaine ayant étudié les effets de CLA sur les marqueurs de stress oxydatif à l'ADN, des protéines ou des lipides n'a été fournie.

La Commission conclut que la relation de cause à effet n'a pas été établie entre la consommation d'un mélange équimolaire des isomères de CLA c9 , t11 et t10 , c12 et la protection de l'ADN, des protéines ou des lipides contre les dommages oxydatifs .

Conclusions

- L’effet réclamé est la «capacité antioxydante". La population cible est supposée être la population générale. Protection de l'ADN, les protéines et les lipides contre les dommages oxydatifs peut être un effet physiologique bénéfique.
- Une relation de cause à effet n'a pas été établie entre la consommation d'un mélange équimolaire des isomères de CLA c9, t11 et t10, c12 et la protection de l'ADN, des protéines ou des lipides contre les dommages oxydatifs.

4.5. Contribution à des défenses immunitaires par stimulation de la production d'anticorps protecteurs en réponse à la vaccination

Pertinence de l’effet revendiqué

L'effet allégué est «la santé immunitaire". Le Groupe considère que la population cible est la population générale.

Dans le cadre des mentions et précisions proposées fournies par les États membres, le Comité considère que l'effet allégué se réfère à la modulation des défenses immunitaires contre les agents pathogènes par la stimulation de la production d'anticorps protecteurs en réponse à la vaccination, telle que mesurée par l'augmentation du nombre de personnes détenant des taux protecteurs d'anticorps ainsi que par les tranches dans des titres d'anticorps à des groupes d'individus.

Le Comité estime que la contribution de défenses immunitaires par stimulation de la production d'anticorps protecteurs en réponse à la vaccination est un effet physiologique bénéfique.

Evaluation des données scientifiques fournies

Neuf références ont été citées pour la justification de l'effet revendiqué. Il s'agit notamment d’un examen narratif , une présentation par affiche, deux études d'intervention humaine qui a évalué les effets de mélanges de CLA, autres que le mélange équimolaire des isomères de CLA c9, t11 et t10, c12 qui fait l'objet des allégations de santé (Kelley et al . , 2000; Tricon et al , 2004) , une étude humaine qui a étudié les effets des CLA sur les mesures des résultats autres que des titres de vaccination (Song et al , 2005) , et trois études sur les animaux qui ont abordé les effets des CLA sur les résultats non liés à l'effet allégué (Bassaganya - Riera et al .

2001, 2003 , 2004) . Le Groupe estime qu'aucune conclusion ne peut être tirée de ces références pour la justification scientifique de l'effet revendiqué.
Une étude humaine a été jugé utile à la demande Albers et al. (2003)
En appréciation de la preuve, le Groupe spécial a tenu compte du fait que la seule étude dont les conclusions pourraient être tirées pour la justification scientifique de l'allégation n'a pas signalé un effet significatif de CLA sur les titres d'anticorps ou des taux de séroprotection après la vaccination.
La Commission conclut que la relation de cause à effet n'a pas été établie entre la consommation d'un mélange équimolaire des isomères de CLA c9 , t11 et t10 , c12 et contribution à des défenses immunitaires par stimulation de la production d'anticorps protecteurs en réponse à la vaccination .

Conclusions

- L'effet allégué est «la santé immunitaire". La population cible est supposée être la population générale. Le Groupe spécial considère que la contribution aux défenses immunitaires par stimulation de la production d'anticorps protecteurs en réponse à la vaccination est un effet physiologique bénéfique
- Une relation de cause à effet n'a pas été établie entre la consommation d'un mélange équimolaire des isomères de CLA c9, t11 et t10, c12 et contribution à des défenses immunitaires par stimulation de la production d'anticorps protecteurs en réponse à la vaccination.

Discussion

L'évaluation EFSA (2010), de l'effet de CLA sur le poids et la composition corporels, a été essentiellement basée sur la méta-analyse de Whigham et al, réalisée en 2007. Il est à noté que depuis, il y a eu d'autres études avec un effet bénéfique de la supplémentation de CLA. Une diminution de l'IMC et de la masse de graisse a été observée chez des femmes obèses et diabétiques dans l'étude de Norris et al (2009). Egalement, dans l'étude de Chen et al (2012), des réductions du poids, de l'IMC, de la masse grasse ainsi que du rapport taille/hanche ont été observées.

En plus, il est important de signaler que dans l'analyse EFSA, le comité a considéré que l'effet pouvant être bénéfique chez la population générale, est la perte de poids. Hors, même si dans très peu d'études, la perte de poids a été observée, de nombreuses études ont montré une diminution importante de la graisse corporelle après une supplémentation en CLA. Cela peut être bénéfique pour la population générale, mais également pour les diabétiques ou les personnes atteintes de syndrome métabolique. Le fait que la réduction de la masse de graisse corporelle ne soit pas toujours associée à une perte de poids et à la diminution de l'IMC, pourrait être expliqué par l'augmentation, probablement simultanée, de la masse maigre comme il a été observé dans certaines études.

V. Compléments alimentaires commercialisés à base de CLA

Voici une liste des compléments alimentaires commercialisés à base de CLA. La liste est loin d'être exhaustive.

CLA- Super Diet - 120 capsules

Une aide efficace et naturelle contre les rondeurs localisées

CLA Tonalin 1300 mg - 60 gélules, Solgar

Permet de diminuer l'absorption et le stockage des graisses.

CLA- Boutique Nature, 60 capsules

Allié minceur

CLA Reflexe

- Aide à la perte de poids naturelle et sans danger
- Supporte l'augmentation de la masse musculaire

CLA- Now:

Calme naturellement l'appétit et diminue la masse adipeuse.

CLA BIOVEA

• Aide au déstockage du tissu adipeux

• Augmente et protège la masse maigre

• Stimule le métabolisme de base pour un effet brûleur de graisse

• Aide au traitement du diabète, protège contre le cancer et les maladies cardiovasculaires

CLA Softgels - 750 mg - Optimum Nutrition

Favorise la combustion des graisses

Le CLA est également commercialisé en association avec d'autres substances :

CLA Acide linoléique et thé vert, 60 capsules- NATURAL NUTRITION

Aide à la combustion des graisses tout en ayant une action drainante pour remodeler la silhouette.

Conclusion

Aujourd'hui, CLA est commercialisé sous forme de compléments alimentaires pour ses effets anti-obésité. En effet, les résultats des études réalisées chez l'animal ont été concluants. Il a été démontré dans plusieurs de ces études que CLA ; utilisé en mélange d'isomères ou en isomère purifié seul ; réduit le poids corporel et entraine des changements de la composition corporelle, en diminuant notamment la masse de graisse et en augmentant la masse maigre (masse musculaire et densité osseuse), chez des souris ou des rats obèses ou en surpoids.

Les études réalisées chez l'homme n'ont pas donné toujours les mêmes résultats. Cela est très probablement dû à la très grande variabilité des conditions de ces études. En effet, on note des différences dans la durée de l'étude, la taille de l'échantillon, l'état métabolique des volontaires, et la forme sous laquelle a été administré le CLA (capsules, huiles enrichies en CLA, ou des produits laitiers enrichis ; mais aussi sous forme d'AGL ou triglycérides).

Un autre paramètre très important, est le type de CLA administré, c'est à dire un mélange équimolaire d'isomères de CLA (c9, t11 et t10, c12) ou l'un des isomères seul. On remarque que la plus part des études cliniques réalisées ont utilisé un mélange d'isomères de CLA, alors que l'isomère t10, c12, semble être responsable de la réduction de la graisse corporelle, et il est également désigné comme étant l'isomère le plus efficace affectant les lipides sanguins. L'effet anti-obésité est donc vraisemblablement attribué à cet isomère.

En plus de toutes ces variabilités observées dans les études clinique réalisées, on note que les doses utilisées chez l'homme (par rapport au poids corporel et à l'apport énergétique) sont très faibles comparées aux études animales. En effet, elles sont environ 20 fois plus faibles que les doses utilisées chez les souris.

Toutes ses variabilités expliqueraient les résultats contradictoires observés chez l'homme.

Il est important de signaler qu'outre les effets de CLA sur le poids corporel, la supplémentation en CLA entraine également une activation de certaines voies inflammatoires et une résistance à l'insuline. Ces effets, selon certaines études, sont également attribués à l'isomère t10, c12. Ces deux voies peuvent être en partie impliquées dans le mécanisme de la perte de poids et de la réduction de la masse de graisse corporelle.

En revanche, l'isomère c9, t11 a montré un effet antidiabétique potentiel chez l'animal. On lui attribue également un effet bénéfique dans l'inhibition de plusieurs types de cancer. On conclue de ce fait que les effets biologiques de CLA sont isomère dépendants et les isomères

c9, t-11 et t10, c12 peuvent avoir des effets très différents. Il est également probable que certains effets sont induits et/ou renforcées par ces isomères agissant en synergie.

Conclusion générale

THESE SOUTENUE PAR : Karima BRAHAM

TITRE : PERTE DE POIDS A L'OFFICINE : INTERETS ET LIMITES DU GLUCOMANNANE ET DE L'ACIDE LINOLEIQUE CONJUGUE

CONCLUSION

L'obésité représente de nos jours un grand fléau à la fois dans les pays dits riches, mais également dans les pays émergents où sa progression est la plus forte. En plus des modifications du mode de vie incluant une alimentation saine et de l'exercice physique régulier dont les bénéfices sont admis, l'intérêt des compléments alimentaires pour faciliter une perte de poids est un sujet d'actualité pour le pharmacien.

De nombreux compléments alimentaires à visée amincissante sont disponibles en pharmacie, beaucoup contiennent entre autres du glucomannane et des CLA.

Le glucomannane, une fibre alimentaire extraite du bulbe de la plante konjac, et dont le mécanisme d'action dans la perte de poids est basé sur l'augmentation de la satiété, en partie due à sa grande viscosité au contact de l'eau, a été reconnue par l'EFSA comme efficace dans la perte de poids (en décembre 2010). De plus les fibres solubles, peuvent être fermentées par la flore colique donnant des acides gras de courtes chaines (butyrate, propionate) capables d'activer la néoglucogenèse produite au niveau intestinal. Le propionate étant le précurseur du glucose. Or la détection du glucose par les entérocytes favoriserait une augmentation de la satiété associée à une diminution de la prise alimentaire. Le bénéfice du glucomannane dans la perte de poids, nécessite une dose de 3g répartie en trois fois par jour, à consommer 15 à 30 mn avant les repas avec beaucoup d'eau, en association avec un régime hypocalorique. Le respect de cette posologie pourra guider le pharmacien dans son choix parmi la pléthore de compléments alimentaires contenant cette fibre soluble.

L'EFSA a également reconnu au glucomannane, la diminution du cholestérol total et du LDL-cholestérol, ainsi que la réduction du ratio cholestérol total/HDL cholestérol à la dose journalière de 4 g. La sécurité du glucomannane a été prouvée dans plusieurs études.

Une autre substance, l'acide linoléique conjugué (CLA) a fait l'objet de nombreuses recherches pour traiter la surcharge pondérale. Cet acide gras qu'on trouve naturellement en faible quantité dans les produits laitiers et la viande des ruminants, peut également être obtenu après synthèse ; forme sous laquelle il est disponible dans de nombreux compléments alimentaires. Contrairement au glucomannane, le CLA n'a pas obtenu d'allégation par l'EFSA dans la perte de poids suite à l'avis scientifique de 2010. Pourtant, l'analyse bibliographique des études présentées dans ce manuscrit montre une modification de la composition corporelle. Ainsi, une réduction de la masse de graisse corporelle associée ou pas à une augmentation de la masse maigre et à une diminution du rapport taille/hanche est rapportée par plusieurs études cliniques randomisées en double aveugle.

Cette molécule peut donc être utilisée pour affiner la silhouette en remodelant la composition corporelle, sans pouvoir prétendre à une perte de poids. Il fait partie des compléments alimentaires appelés «remodelant», toutefois ce terme n'est pas à ce jour reconnu comme apportant un bénéfice physiologique.
Le CLA est souvent administré sous forme de combinaison d'isomères, les plus répandus sont les isomères t10, c12 et c9, t11, et l'effet de CLA est isomère dépendant. En effet, parmi les deux isomères, t10, c12 serait le plus actif et serait responsable de la modification de la masse corporelle. Toutefois il serait également responsable du déclenchement de voies inflammatoires et de la résistance à l'insuline, qui peuvent entrer en jeu dans le mécanisme de l'effet sur l'oxydation des graisses. En revanche, l'isomère c9, t11 aurait un effet antidiabétique ainsi qu'un effet bénéfique dans différents types de cancer, mais ces effets doivent encore être confirmés. Enfin, il semblerait que les deux isomères agissent en synergie pour aboutir aux différents effets. Des études complémentaires s'avèrent nécessaires pour mieux comprendre le mécanisme d'action des CLA et évaluer le rapport bénéfice/risque, notamment chez la population diabétique.

Le pharmacien d'officine doit donc être en mesure de pouvoir conseiller son patient dans la prise en charge de la surcharge pondérale par les compléments alimentaires, en connaissant leur bénéfice, mais aussi leur limite selon l'effet recherché : perte de poids ou remodelage. Les effets du CLA t10, c12, incite à raisonner en termes de bénéfice-risque et éviter toute utilisation prolongée.

Les compléments alimentaires sont devenus de nos jours des molécules d'intérêt à l'heure où certains laboratoires de compléments alimentaires ont été rachetés par de grands groupes de l'industrie pharmaceutique. Il est donc du rôle des laboratoires pharmaceutiques de renforcer les études cliniques pour s'assurer de la sécurité des molécules proposées, puisque seule l'industrie possède les moyens de ces études.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 5/2/2014

LE DOYEN

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER U.F.R DE PHARMACIE GRENOBLE 1

Professeur Christophe RIBUOT

LE PRESIDENT DE LA THESE

Isabelle HININGER

BIBLIOGRAPHIE

Albrieux E. La satiété : de la physiologie à l'officine. Thèse de doctorat de pharmacie. Grenoble : faculté de pharmacie de Grenoble, 2010, 174 p.

Asp ML, Collene AL, Norris LE, et al. Time-dependent effects of safflower oil to improve glycemia, inflammation and blood lipids in obese, post-menopausal women with type 2 diabetes: A randomized, double-masked, crossover study. *Clin Nutr*, 2011, **30** : 443-449.

Basdevant A. Traité de médecine et de chirurgie de l'obésité. Lavoisier, Paris, 2011, 799 p.

Basdevant A et Ricquier D. Pour une approche scientifique de l'obésité. Elsevier, Paris, 2003, 185 p.

Bastard JP, Fève B. Physiologie et physiopathologie du tissu adipeux, Springer, Paris, 2013, 436 p.

Belda BJ, Thompson JT, Sinha R, Prabhu KS, Vanden Heuvel JP. The dietary fatty acid 10E12Z-CLA induces epiregulin expression through COX-2 dependent PGF(2α) synthesis in adipocytes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2012, **99** (1-2) : 30-37.

Belury MA, Mahon A et Banni S. The Conjugated Linoleic Acid (CLA) Isomer, t10c12-CLA, Is Inversely Associated with Changes in Body Weight and Serum Leptin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Nutr, 2003,* **133** (1) : 257S–260S.

Birketvedt GS, Shimshi M, Erling T, Florholmen. J. Experiences with three different fiber supplements in weight reduction. *Med Sci Monit*, 2005, **11** (1) : 5-8.

Blankson H, Stakkestad JA, Fagertun H, Thom E, Wadstein J, Gudmundsen O. Conjugated Linoleic Acid Reduces Body Fat Mass in Overweight and Obese Humans. *J Nutr*, 2000, **130** (12) : 2943–2948.

Brothers SP, Wahlestedt C. Therapeutic potential of neuropeptide Y (NPY) receptor ligands. *EMBO Mol Med*, 2010, **2** (11) : 429–439.

Bulut S, Bodur E, Colak R, Turnagol H. Effects of conjugated linoleic acid supplementation and exercise on post-heparin lipoprotein lipase, butyrylcholinesterase, blood lipid profile and glucose metabolism in young men. *Chem Biol Interact*, 2013, **203** (1) : 323-329.

Cairella M, Marchini G. Evaluation of the action of glucomannan on metabolic parameters and on the sensation of satiation in overweight and obese patients. *Clin Ter*, 1995, **146** (4) : 269-274.

Cao ZP, Wang F, Xiang XS, Cao R, Zhang WB, Gao SB. Intracerebroventricular administration of conjugated linoleic acid (CLA) inhibits food intake by decreasing gene expression of NPY and AgRP. *Neurosci Lett*, 2007, **418** (3) : 217-221.

Chen HL, Sheu WH, Tai TS, Liaw YP, Chen YC. Konjac supplement alleviated hypercholesterolemia and hyperglycemia in type 2 diabetic subjects--a randomized double-blind trial. *J Am Coll Nutr*, 2003, **22** (1) : 36-42.

Chen SC, Lin YH, Huang HP, Hsu WL, Houng JY, Huang CK. Effect of conjugated linoleic acid supplementation on weight loss and body fat composition in a Chinese population. *Nutrition*, 2012, **28** (5) : 559-565.

Chung S, Brown JM, Provo JN, Hopkins R, McIntosh MK. Conjugated linoleic acid promotes human adipocyte insulin resistance through NFkappaB-dependent cytokine production. *J Biol Chem*, 2005, **280** (46) : 38445-3856.

Chung S, Brown JM, Sandberg MB, McIntosh M. Trans-10,cis-12 CLA increases adipocyte lipolysis and alters lipid droplet-associated proteins: role of mTOR and ERK signaling. *J Lipid Res*, 2005, **46** (5) : 885-895.

Close RN, Schoeller DA, Watras AC, Nora EH. Conjugated linoleic acid supplementation alters the 6-mo change in fat oxidation during sleep. *Am J Clin Nutr*, 2007, **86** (3) : 797– 804.

Couturier A. Physiologie de la faim et traitements de l'obésité, autres que nutritionnel : étude comparative chez le chien et l'homme. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon : université Claude Bernard, 2008, 137 p.

Delzenne NM, Cani PD. A place for dietary fibre in the management of the metabolic syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2005, **8** (6) : 636-640.

De Roos B, Rucklidge G, Reid M, et al. Divergent mechanisms of cis9, trans11-and trans10, cis12-conjugated linoleic acid affecting insulin resistance and inflammation in apolipoprotein E knockout mice: a proteomics approach. *FASEB J*, 2005, **19** (12) : 1746-1748.

De Vadder Filipe, Petia Kovatcheva-Datchary, Daisy Goncalves, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell*, 2014, **156** (1-2) : 84-96.

El Roz A, Bard JM, Huvelin JM, Nazih H. The anti-proliferative and pro-apoptotic effects of the trans9, trans11 conjugated linoleic acid isomer on MCF-7 breast cancer cells are associated with LXR activation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2013, **88** (4) : 265-272.

Eyjolfson V, Spriet LL, Dyck DJ. Conjugated linoleic acid improves insulin sensitivity in young, sedentary humans. *Med Sci Sports Exerc*, 2004, **36** (5) : 814-820.

Frelut Marie Laure. L'obésité de l'enfant et de l'adolescent. Odile Jacob, Paris, 2003, 183 p.

Fricket Jean. Obésité. Masson, Paris, 1995, 302 p.

Gaullier JM, Halse J, Høivik HO, et al. Six months supplementation with conjugated linoleic acid induces regional-specific fat mass decreases in overweight and obese. *Br J Nutr*, 2007, **97** (3) : 550-560.

Gaullier JM, Halse J, Høye K et al. Supplementation with Conjugated Linoleic Acid for 24 Months Is Well Tolerated by and Reduces Body Fat Mass in Healthy, Overweight Humans. *J. Nutr*, 2005, **135** : 778–784.

Gaullier JM, Halse J, Høye K et al. Conjugated linoleic acid upplementation for 1 y reduces body fat mass in healthy overweight humans. *Am J Clin Nutr*, 2004, **79** : 1118 –1125.

Guardamagna O, Abello F, Cagliero P, Visioli F. Could dyslipidemic children benefit from glucomannan intake? *Nutrition*, 2013, **29** (7-8) : 1060-1065.

Halade GV, Rahman MM, Fernandes G. Effect of CLA isomers and their mixture on aging C57Bl/6J mice. *Eur J Nutr*, 2009, **48** (7) : 409-418.

INSERM. Obésité : dépistage et prévention chez l'enfant. Les éditions Inserm, Paris, 2000, XVIII- 325 p.

Jenkins DJ, Kendall CW, Axelsen M, Augustin LS, Vuksan V. Viscous and nonviscous fibres, nonabsorbable and low glycaemic index carbohydrates, blood lipids and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*, 2000, **11** (1) : 49-56.

Jeukendrup AE et Randell R. Fat burners: nutrition supplements that increase fat metabolism. *Obesity reviews*, 2011, **12** (10) : 841–851.

Kamphuis MM, Lejeune MP, Saris WH, Westerterp-Plantenga MS. Effect of conjugated linoleic acid supplementation after weight loss on appetite and food intake in overweight subjects. *Eur J Clin Nutr*, 2003, **57** (10) : 1268-1274.

Kamphuis MM, Lejeune MP, Saris WH, Westerterp-Plantenga MS. The effect of conjugated linoleic acid supplementation after weight loss on body weight regain, body composition, and resting metabolic rate in overweight subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003, **27** (7) : 840-847.

Karra E, Chandarana K et Batterham RL. The role of peptide YY in appetite regulation and obesity. *J Physiol*, 2009, **587** : 19–25.

Keithley J, Swanson B. Glucomannan and obesity: a critical review. *Altern Ther Health Med*, 2005, **11** (6) : 30-34.

Kennedy A, Martinez K, Chung S et al. Inflammation and insulin resistance induced by *trans*-10, *cis*- 12 conjugated linoleic acid depend on intracellular calcium levels in primary cultures of human adipocytes. *J Lipid Res*, 2010, **51** (7) : 1906-1917.

Kennedy A, Martinez K, Schmidt S, Mandrup S LaPoint K, McIntosh M. Antiobesity Mechanisms of Action of Conjugated Linoleic Acid. *Nutr Biochem*, 2010, **21** (3) : 171–179.

Kraemer WJ, Vingren JL, Silvestre R, et al. Effect of adding exercise to a diet containing glucomannan. *Metabolism*, 2007, **56** (8) : 1149-1158.

Lambert EV, Goedecke JH, Bluett K, et al. Conjugated linoleic acid versus high-oleic acid sunflower oil: effects on energy metabolism, glucose tolerance, blood lipids, appetite and body composition in regularly exercising individuals. *British Journal of Nutrition*, 2007, **97** (5) : 1001-1011.

Langhans W, Leitner C, Arnold M. Dietary fat sensing via fatty acid oxidation in enterocytes: possible role in the control of eating. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011, **300** (3) : R554–R565.

Larsen TM, Toubro S, Gudmundsen O, Astrup A. Conjugated linoleic acid supplementation for 1 y does not prevent weight or body fat regain. *Am J Clin Nutr*, 2006, **83** (3) : 606-612.

Lecerf JM. Poids et obésité. John libbey Eurotext, Paris, 2001, 218 p.

Letonturier D. La ghréline, nouvel acteur de la faim. *Médecine*, 2006, **2**.

Loening-Baucke V, Miele E, Staiano A. Fiber (glucomannan) is beneficial in the treatment of childhood constipation. *Pediatrics*, 2004, **113** (3) : 259-264.

Magnati G, Arsenio L, Bodria P, Lateana M, Strata A. Dietary fiber and OGTT: blood sugar variations after administration of a new purified glucomannane. *Acta Biomed Ateneo Parmense*, 1984, **55** (1) : 5-14.

Malpuech-Brugère C, Verboeket-van de Venne WP, Mensink RP, et al. Effects of two conjugated linoleic Acid isomers on body fat mass in overweight humans. *Obes Res*, 2004, **12** (4) : 591-598.

Martino F, Martino E, Morrone F, Carnevali E, Forcone R, Niglio T. Effect of dietary supplementation with glucomannan on plasma total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2005, **15** (3) : 174-180.

Marzio L, Del Bianco R, Donne MD, Pieramico O, Cuccurullo F. Mouth-to-cecum transit time in patients affected by chronic constipation: effect of glucomannan. *Am J Gastroenterol*, 1989, **84** (8) : 888-891.

McCrorie TA, Keaveney EM, Wallace JM, Binns N, Livingstone MB.. Human health effects of conjugated linoleic acid from milk and supplements. *Nutr Res Rev*, 2011, **24** (2) : 206-227.

Mougios V, Matsakas A, Petridou A, et al. Effect of supplementation with conjugated linoleic acid on human serum lipids and body fat. *J Nutr Biochem*, 2001, **12** (10) : 585-594.

Nicolaidis S. Metabolic and humoral mechanisms of feeding and genesis of the ATP/ADP/AMP concept. *Physiology & Behavior*, 2011, **104** : 8–14.

Norris LE, Collene AJ, Asp ML. Comparison of dietary conjugated linoleic acid with safflower oil on body composition in obese postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*, 2009, **90** : 468–476.

Park Y, Kim J, Scrimgeour AG, Condlin ML, Kim D, Park Y. Conjugated linoleic acid and calcium co-supplementation improves bone health in ovariectomised mice. *Food Chem,* 2013, **140** (1-2) : 280-288.

Passaretti S, Franzoni M, Comin U, et al. Action of glucomannans on complaints in patients affected with chronic constipation: a multicentric clinical evaluation. *Ital J Gastroenterol,* 1991, **23** (7) : 421-425.

Petridou A, Mougios V, Sagredos A. Supplementation with CLA: isomer incorporation into serum lipids and effect on body fat of women. *Lipids,* 2003, **38** (8) : 805-811.

Pfeuffer M, Fielitz K, Laue C, et al. CLA does not impair endothelial function and decreases body weight as compared with safflower oil in overweight and obese male subjects. J Am *Coll Nutr,* 2011, **30** (1) : 19-28.

Pinkoski C, Chilibeck PD, Candow DG, et al. The effects of conjugated linoleic acid supplementation during resistance training. *Med Sci Sports Exerc,* 2006, **38** (2) : 339-348.

Ramakers JD, Plat J, Sébédio JL, Mensink RP. Effects of the individual isomers cis-9,trans-11 vs. trans-10,cis-12 of conjugated linoleic acid (CLA) on inflammation parameters in moderately overweight subjects with LDL-phenotype B. *Lipids,* 2005, **40** (9) : 909-918.

Risérus U, Arner P, Brismar K, Vessby B. Treatment With Dietary *trans*10*cis*12 Conjugated Linoleic Acid Causes Isomer-Specific Insulin Resistance in Obese Men With the Metabolic Syndrome. *Diabetes care*, 2002, **25** (9) : 1516-1521.

Risérus U, Basu S, Jovinge S, Fredrikson GN, Ärnlöv J, Vessby B. Resistance Stress and Elevated C-Reactive Protein: A Potential Link to Fatty Acid-Induced Insulin Supplementation With Conjugated Linoleic Acid Causes Isomer-Dependent Oxidative. *Circulation,* 2002, **106** (15): 1925-1929.

Rogovik AL, Chanoine JP, Goldman RD. Pharmacotherapy and weight-loss supplements for treatment of paediatric obesity. *Drugs*, 2010, **70** (3) : 335-346.

Rogovik AL. Goldman RD. Should weight-loss supplements be used for pediatric obesity? *Canadian Family Physician*, 2009, **55** : 257-259.

Smedman A, Vessby B. Conjugated linoleic acid supplementation in humans--metabolic effects. *Lipids*, 2001, **36** (8) : 773-781.

Smitka K, Papezova H, Vondra K, Hill M, Hainer V, Nedvidkova J. The Role of ‘‘Mixed’’ Orexigenic and Anorexigenic Signals and Autoantibodies Reacting with Appetite-Regulating Neuropeptides and Peptides of the Adipose Tissue-Gut-Brain Axis: Relevance to Food Intake and Nutritional Status in Patients with Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *International Journal of Endocrinology*,2013, **2013** : 1-21.

Sood N, Baker WL, Coleman CI. Effect of glucomannan on plasma lipid and glucose concentrations, body weight, and blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 2008, **88** (4) : 1167-1175.

Staiano A, Simeone D, Del Giudice E, Miele E, Tozzi A, Toraldo C. Effect of the dietary fiber glucomannan on chronic constipation in neurologically impaired children. *J Pediatr*, 2000, **136** (1) : 41-45.

Steck SE, Chalecki AM, Miller P, et al. Conjugated Linoleic Acid Supplementation for Twelve Weeks Increases Lean Body Mass in Obese Humans. *J. Nutr*, 2007, **137** (5) : 1188-1193.

Syvertsen C, Halse J, Høivik HO, et al. The effect of 6 months supplementation with conjugated linoleic acid on insulin resistance in overweight and obese. I*nt J Obes*, 2007, **31** (7) : 1148-1154.

Taylor JS, Williams SR, Rhys R, James P, Frenneaux MP. Conjugated Linoleic Acid Impairs Endothelial Function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, **26** (2) : 307-312.

Tholstrup T, Raff M, Straarup EM, Lund P, Basu S, Bruun JM. An OilMixture with Trans-10, Cis-12 Conjugated Linoleic Acid Increases Markers of Inflammation and in Vivo Lipid

Peroxidation Compared with Cis-9, Trans-11 Conjugated Linoleic Acid in Postmenopausal Women. *J. Nutr*, 2008, **138** (8) : 1445–1451.

Tounian P. L'obésité de l'enfant. John Libbey Eurotext, Paris, 2006, 196 p.

Vido L, Facchin P, Antonello I, Gobber D, Rigon F. Childhood obesity treatment: double blinded trial on dietary fibres (glucomannan) versus placebo. *Padiatr Padol*, 1993, **28** (5) : 133-136.

Vita PM, Restelli A, Caspani P, Klinger R. Chronic use of glucomannan in the dietary treatment of severe obesity. *Minerva Med*, 1992, **83** (3) : 135-139.

Vuksan V, Jenkins DJ, Spadafora P et al. Konjac-mannan (glucomannan) improves glycemia and other associated risk factors for coronary heart disease in type 2 diabetes. A randomized controlled metabolic trial. *Diabetes Care*, 1999, **22** (6) : 913-919.

Vuksan V, Sievenpiper JL, Owen R, et al. Beneficial effects of viscous dietary fiber from Konjac-mannan in subjects with the insulin resistance syndrome: results of a controlled metabolic trial. *Diabetes Care*, 2000, **23** (1) : 9-14.

Walsh DE, Yaghoubian V, Behforooz A. Effect of glucomannan on obese patients : a clinical study. *Int J Obes*,1984, **8** (4) : 289-293.

Watras AC, Buchholz AC, Close RN, Zhang Z, Schoeller DA. The role of conjugated linoleic acid in reducing body fat and preventing holiday weight gain. *International Journal of Obesity*, 2007, **31** (3) : 481–487.

Whigham LD, O'Shea M, Mohede IC, Walaski HP, Atkinson RL. Safety profile of conjugated linoleic acid in a 12-month trial in obese humans. *Food Chem Toxicol*, 2004, **42** (10) :1701-1709.

Wood RJ, Fernandez ML, Sharma MJ, et al. Effects of a carbohydrate-restricted diet with and without supplemental soluble fiber on plasma low-density lipoprotein cholesterol and other

clinical markers of cardiovascular risk. *Metabolism Clinical and Experimental,* 2007, **56** (1) : 58– 67.

Yoshida M, Vanstone CA, Parsons WD, Zawistowski J, Jones PJ. Effect of plant sterols and glucomannan on lipids in individuals with and without type II diabetes. *Eur J Clin Nutr,* 2006, **60** (4) : 529-537.

Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to glucomannan and maintenance of normal blood cholesterol concentrations (ID 836, 1560) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/20061. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy. *EFSA Journal,* 2009, **7** (9) : 1258.

Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to konjac mannan (glucomannan) and reduction of body weight (ID 854, 1556, 3725), reduction of post-prandial glycaemic responses (ID 1559), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 835, 3724), maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 3217), maintenance of normal blood cholesterol concentrations (ID 3100, 3217), maintenance of normal bowel function (ID 834, 1557, 3901) and decreasing potentially pathogenic gastro-intestinal microorganisms (ID 1558) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/20061. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy. *EFSA Journal,* 2010, **8** (10) : 1798.

Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to conjugated linoleic acid (CLA) isomers and contribution to the maintenance or achievement of a normal body weight (ID 686, 726, 1516, 1518, 2892, 3165), increase in lean body mass (ID 498, 731), increase in insulin sensitivity (ID 1517), protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 564, 1937), and contribution to immune defences by stimulation of production of protective antibodies in response to vaccination (ID 687, 1519) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/20061. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy. *EFSA Journal,* 2010, **8** (10) : 1794.

(1) : http://www.lemondedukonjac.fr/konjac-definition/, consulté le 09/10/2013

(2) : http://www.konjacdukan.fr/a-la-decouverte-du-konjac/bienvenue-au-konjac/, consulté le 10/10/2013.

Faculté de Pharmacie,
Université Joseph Fourier Grenoble I.



Serment de Galien

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».